

TIROIDE

Slide

La ghiandola tiroide è localizzata al di sotto della laringe e anteriormente è bilateralmente alla trachea a livello del 2°-3° anello tracheale. È costituita da due lobi laterali e da un istmo centrale che li congiunge.

Ha due differenti origini embrionali.

La porzione follicolare deriva dall'endoderma e la porzione parafollicolare deriva dal neuroectoderma.

È la prima ghiandola endocrina a formarsi. Il suo sviluppo inizia alla 3^a - 4^a settimana e l'organogenesi e la localizzazione definitiva si concludono intorno alla 7^a - 8^a settimana.

Presenta dimensioni variabili a seconda dell'età, del sesso (M > F) e dell'apporto nutrizionale di iodio.

Nel neonato volume medio di 2 ml, nell'uomo di 12 ml e 9 ml nella donna.

Iniziamo ad affrontare le problematiche più frequenti che ritroverete nella pratica clinica che sono quelle relative alla patologia tiroidea. Insieme a questa lezione troverete anche le nuove linee guida appena uscite per la gestione dell'ipotiroidismo destinate ai medici di medicina generale e agli specialisti di primo livello sul territorio. Essendo l'ipotiroidismo una delle problematiche più frequenti, non è una patologia di interesse solamente endocrinologico specialistico, ma riguarda anche la medicina di base.

L'ipotiroidismo può essere studiato direttamente dalle linee guida.

ANATOMIA DELLA TIROIDE

Immagine ecografica della slide: si notano la trachea e la tiroide che si appoggia sul secondo e sul terzo anello tracheale e si compone di due lobi, il lobo destro e il lobo sinistro, uniti da un istmo. Questa è l'immagine tipica di una tiroide vista all'ecografia. La tiroide è costituita da due strutture embrionali:

- La **parte follicolare**: rappresenta la componente maggiore, di origine endodermica;
- La **parte parafollicolare**: le cellule C, di origine neuroectodermica.

Si tratta della prima ghiandola endocrina che si viene a formare, ma comunque lo sviluppo embrionale inizia fra la terza e la quarta settimana e si completa quando la ghiandola diventa funzionante, ovvero intorno all'8^a settimana.

Si sviluppa quindi durante i primi due mesi di vita embrionale, durante i quali è fondamentalmente inattiva, motivo per cui si deve porre particolare attenzione alla funzionalità tiroidea materna nei primi due mesi di gravidanza: potrebbe essere necessario intensificare l'apporto iodico oppure, in caso di un ipotiroidismo già presente, intensificare fin da subito l'apporto di levotiroxina.

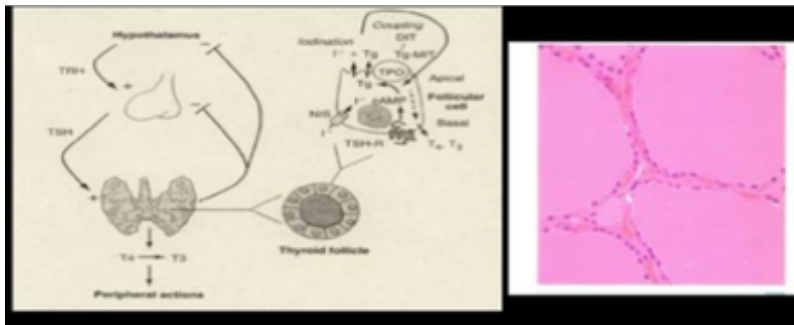
Slide

L'unità funzionale è rappresentata dal **follicolo tiroideo** (un migliaio nell'adulto).

Ciascun follicolo è delimitato da un epitelio cubico semplice, i **tireociti**.

Nella cavità delimitata dall'epitelio follicolare è racchiusa la **colloide**, sostanza gelatinosa amorfa dove viene riversato il prodotto dalla secrezione dei tireociti.

Il principale costituente della colloide è una voluminosa glicoproteina di 660 KD: la **tireoglobulina**. Ciascuna molecola di tireoglobulina contiene 70 residui di Tyr che rappresentano i siti di organificazione dello iodio da cui prendo l'origine gli ormoni tiroidei.



La ghiandola ha un aumento dimensionale nel tempo.
Il **volume** ghiandolare è circa:
2 cc nel bambino,
9 cc nella donna
12 cc nell'uomo.

Si tratta però di un volume dinamico, varia anche in base alla quantità di **iodio** che ingeriamo perché è di questo elemento che si compongono gli ormoni tiroidei. La struttura follicolare tiroidea è costituita da delle unità funzionali che sono rappresentate dal **follicolo tiroideo**. La tiroide ne contiene a migliaia.

Il follicolo tiroideo è costituito da un epitelio cubico periferico (**tireociti**), all'interno del quale si sviluppa il processo di sintesi degli ormoni tiroidei. All'interno del follicolo c'è una sostanza amorfa che prende il nome di **colloide**, la quale rappresenta la sede di localizzazione della **tireoglobulina**, una glicoproteina ad alto peso molecolare sintetizzata nei tireociti e liberata all'interno dei follicoli. È la glicoproteina a livello da cui si prendono i residui tirosinici. La colloide rappresenta una sede di sintesi e di accumulo degli ormoni tiroidei che sono legati ai residui tirosinici della tireoglobulina: quando c'è necessità della dismissione in circolo degli ormoni tiroidei questi vengono idrolizzati, recuperati dai tireociti e immessi in circolo.

Ci sono situazioni patologiche di tiroiditi acute, tiroiditi subacute o rotture acute tiroidee dove si ha la **rottura del follicolo** con liberazione massiva della colloide (e quindi di ormoni tiroidei) in circolo, il che causa la condizione detta **TIREOTOSSICOSI** = esposizione acuta dell'organismo agli ormoni tiroidei, non dovuta ad un'iperfunzionalità della ghiandola ma anche ad una rottura del follicolo.

È importante nella pratica clinica fare dd fra queste due condizioni (ipertiroidismo e tireotossicosi) perché la terapia farmacologica è completamente diversa.

Tireotossicosi = rottura del follicolo → esposizione acuta a ormoni tiroidei in grande qt

Ipertiroidismo = iperfunzionalità della tiroide → esposizione a o. tiroidei in qt aumentata

FUNZIONAMENTO DELLA TIROIDE

Il **tireocita** ha una **polarità** funzionale e strutturale.

La porzione baso-laterale è rivolta verso il torrente ematico mentre la porzione apicale è rivolta verso la colloide.

Il tireocita ha sulla regione baso-esterna il **recettore del TSH**, recettore transmembrana associato a cAMP che, quando lega il TSH, attiva una **pompa Na⁺/I⁻** che permette l'ingresso di sodio e iodio nella cellula.

Il **sodio** entra per gradiente mantenuto da questa ATPasi.

Lo **iodio**, elemento incluso negli ormoni tiroidei, diffonde a livello apicale dove c'è una proteina transmembrana, la **pendrina**, che libera lo iodio all'interno della colloide dove viene organificato, grazie all'azione dell'enzima **tireoperossidasi**, e legato ai residui tirosinici della tireoglobulina per poi formare gli ormoni tiroidei: T3 e T4.

Tutti questi elementi possono essere coinvolti in patologie.

Se ci sono delle stimolazioni eccessive del **recettore del TSH** si avrà un'attivazione di questa cascata che porta ad un'iperfunzionalità ghiandolare e ad un'aumentata sintesi degli ormoni tiroidei.

Oppure si può avere patologia se ci sono processi inibenti/distruttivi di questi elementi, di enzimi come la **TPO / tireoperossidasi**.

Oppure banalmente se c'è un eccesso o un difetto nell'apporto di **iodio**, l'elemento di cui sono costituiti gli ormoni tiroidei.

Slide

Lungo la membrana basale dei tireociti è espresso il **recettore del TSH**.

È inoltre presente il NIS (Na Iodide Symporter), una glicoproteina che cotrasporta uno diode uno ione (I⁻) e due ioni sodio (Na⁺⁺) all'interno del tireocita sfruttando il gradiente elettrochimico della cellula mantenuta dall'enzima Na/K ATPasi.

Lo **iodio** veicolato all'interno della cellula viene indirizzato verso la membrana apicale e qui veicolato alla colloide dalla **pendrina**, proteina transmembrana idrofobica la cui azione è quella di cotrasportare cloro/iodio (cloruro entro la cellula e ione iodio nel lume del follicolo).

Sulla superficie apicale del tireocita è presente la **TPO** (tireoperossidasi), enzima che ossida lo ione iodio. Una volta ossidato, lo ione iodio si combina ai residui tirosinici della tireoglobulina (**organificazione** dello iodio).

Il **TSH** stimola: il NIS, la Tg, la TPO e la proliferazione e differenziazione dei tireociti.

ORMONE TIREOSTIMOLANTE

Slide

Il TSH, glicoproteina di 25 kDa, è costituito da una subunità α condivisa da altri ormoni glicoproteici (hCG, FSH, LH) e da una subunità β che conferisce la specificità biologica.

Il **TSH** è costituito da 2 subunità, la subunità α e la subunità β .

La subunità α è condivisa da altri ormoni glicoproteici e fra questi c'è l'hCG e la **β -HCG**.

La subunità β conferisce invece la specificità biologica.

Perché è importante ricordare questa analogia strutturale? Perché soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, la β -HCG aumenta molto e va a mimare, grazie a questa analogia strutturale, l'azione del TSH sul suo recettore. Stimola quindi il recettore tiroideo del TSH a livello dei tireociti e induce un'iperfunzionalità ghiandolare.

Capita dunque spessissimo di vedere un **ipertiroidismo nel primo trimestre di gravidanza**, non dovuto ad una patologia TSH dipendente ma una patologia **da β -HCG**.

In questo caso la diagnosi differenziale è importante perché se la causa è fisiologica non c'è terapia farmacologica, ma si fa un monitoraggio e si aspetta che la donna superi il primo trimestre, quando fisiologicamente la β -HCG scenderà e questo quadro scomparirà.

ORMONI TIROIDEI

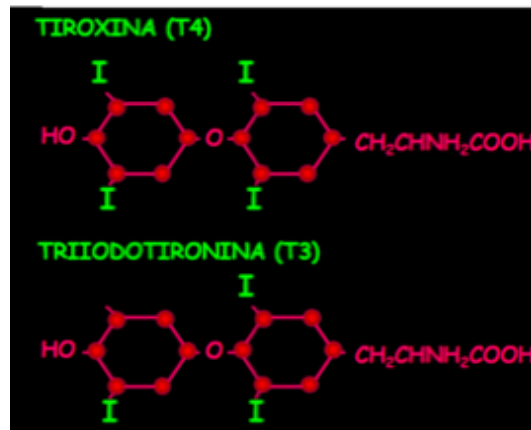
La tiroide sintetizza prevalentemente la T4, tetraiodotironina in cui sono presenti 4 atomi di iodio. Si tratta in realtà di un pro-ormone, non è attivo sui recettori degli organi bersaglio ma **deve trasformarsi in T3 grazie all'azione della desiodasi** (*chatGPT: il termine corretto è deiodinasi*).

Ne abbiamo tre nel nostro organismo: le desiodasi 1 e 2 sono quelle che attivano a livello intratissutale la T4 a T3 togliendo un atomo di iodio.

Le desiodasi sono delle selenioproteine, proteine che funzionano in presenza di selenio, motivo per cui questo è un elemento importante, insieme allo iodio, per la funzionalità tiroidea. Se noi abbiamo poco selenio abbiamo una bassa attività della desiodasi e quindi molta T4, tanto pro-ormone, ma poca attivazione della T4 in T3 a livello tissutale.

La T3 viene prevalentemente sintetizzata a livello degli organi bersaglio.

La tiroide produce quasi tutta T4, quasi il 93%, e una piccola percentuale di T3, dell'ormone attivo.



Slide

La **Tyr** viene iodata a **monoiodiotirosina** (MIT) e successivamente a **diiodiotirosina** (DIT) ad opera dell'enzima **TPO / tireoperossidasi**.

L'accoppiamento di due residui di DIT dà origine ad una molecola di T4.

La T3 è il risultato dell'accoppiamento di un molecola di MIT con una molecola di DIT.

La T4 è un pro-ormone, in quanto l'effetto biologico viene esercitato dalla T3 che si lega al recettore specifico **TRE** (Thyroid hormone Responsive Element).

La T3 è derivata in massima parte dalla T4 che, trasportata all'interno della cellula bersaglio, viene convertita a T3 da parte di una selenioproteina, la **desiodasi**.

Meno del 10% → MIT + DIT = **T3**

Più del 90% → DIT + DIT = **T4** → desiodasi tissutale → T3

La desiodasi di tipo 1 è uno dei bersagli terapeutici delle tionamidi, come tapazole e propiltiuracile, farmaci che si utilizzano nell'ipertiroidismo. Uno dei meccanismi d'azione delle tionamidi è proprio quello di bloccare l'attività della desiodasi di tipo 1 a livello tissutale e quindi riducono l'attivazione della T4 in T3.

FABBISOGNO DI IODIO

Slide *rielaborata ma non allungata da chatGPT*

La **principale fonte di iodio** per l'organismo umano è rappresentata dall'**alimentazione**.

Gli alimenti più ricchi di iodio sono:

- Pesci di mare, crostacei e frutti di mare: circa 200 µg per 100 g
- Latte e derivati: circa 15 µg per 100 g
- Uova: circa 8 µg per 100 g
- Cereali: circa 6 µg per 100 g
- Carne, frutta e verdura: generalmente meno di 5 µg per 100 g

Frutta e verdura presentano concentrazioni molto variabili, che dipendono dalla quantità di iodio presente nel terreno in cui sono coltivate.

Anche l'acqua potabile può contenere iodio, ma rappresenta una fonte secondaria e quantitativamente modesta.

In passato, prima dell'introduzione del sale iodato, erano comuni i deficit alimentari di iodio, specialmente nelle aree geografiche dove i terreni erano poveri di questo minerale, con conseguente ridotto contenuto iodico nei vegetali e negli animali allevati localmente.

La tiroide ha bisogno di iodio per funzionare bene, se ce n'è poco produce pochi ormoni tiroidei e di scarsa qualità, mentre nel caso sia in eccesso può andare incontro

- ad iperfunzionalità,
- ma anche ad un blocco funzionale, perché un eccesso di iodio può causare un blocco della pompa Na^+/I^- e quindi siamo in una condizione di ipotiroidismo associato ad eccessiva esposizione allo iodio.

Queste sembrano delle banalità, ma non lo sono. Tanti pazienti ma anche tanti medici di base non si ricordano che **lo iodio non si respira**, se ci sono persone con problemi di funzionalità tiroidea non cambia niente se vanno al mare o in ambienti in cui c'è una maggiore esposizione ambientale allo iodio perché quello che viene respirato non va a finire a livello della tiroide, è di gran lunga più importante quello che si ingerisce.

Se eccedo con lo iodio, ad esempio a causa dell'assunzione prolungata di integratori, i quali contengono anche 100-150 mcg/compressa e quindi facendone un uso continuativo si può facilmente andare incontro ad un'**esposizione eccessiva**.

Dall'altra parte ci dobbiamo ricordare che lo iodio è importante per il corretto funzionamento della tiroide e quindi è necessario assumerne una quantità adeguata. Se la persona che ho davanti assume poco iodio può avere un **ipotiroidismo** non perché ha una patologia tiroidea, ma perché banalmente non ha un'integrazione iodica adeguata. Ci sono tantissimi dati che ci dicono che anche se abbiamo un'alimentazione equilibrata, molto varia, con il pesce due volte alla settimana, riusciamo comunque a dare 1/3 del fabbisogno di iodio alla nostra tiroide.

È quindi importantissimo integrarlo: quale è il sistema migliore che è stato inventato per integrare lo iodio alimentare? Creare il **sale iodato** che, stando alle indicazioni del Ministero della Salute, è il sale che deve essere usato dalla popolazione. Nelle grandi distribuzioni, nelle mense, c'è l'obbligo di utilizzare il sale iodato e solo per alcune condizioni individuali si ha l'indicazione di non poterlo utilizzare. L'indicazione che quindi dobbiamo dare a tutti è quella di sostituire il sale da cucina con il sale iodato, sia il sale fino che il sale grosso.

APPORTO IODICO GIORNALIERO RACCOMANDATO	
Bambini in età prescolare (0-5 anni)	90 <u>mcg</u> I/die
Bambini in età scolare (6-12 anni)	120 <u>mcg</u> I/die
Adulti e adolescenti (>12 anni)	150 <u>mcg</u> I/die
Donne in gravidanza	250 <u>mcg</u> I/die
Donne durante allattamento	250 <u>mcg</u> I/die

Nei bambini in età prescolare c'è un fabbisogno iodico relativamente modesto e quindi raggiungibile eventualmente anche con un'alimentazione sana e varia.

Nel momento però in cui il bambino raggiunge i 6 anni, il fabbisogno aumenta in modo importante e continua ad aumentare con la crescita in modo tale da non essere raggiungibile con la sola alimentazione.

Adulti 150 mcg/die

Vedete come in **gravidanza** e durante l'**allattamento** questo fabbisogno sale in maniera significativa, passa a **250 mcg/die** quindi le linee guida ci dicono che durante queste fasi della vita è sempre necessaria un'integrazione iodica.

Tutti gli integratori per la gravidanza contengono infatti iodio in una quantità che parte da almeno 100-150 mcg.

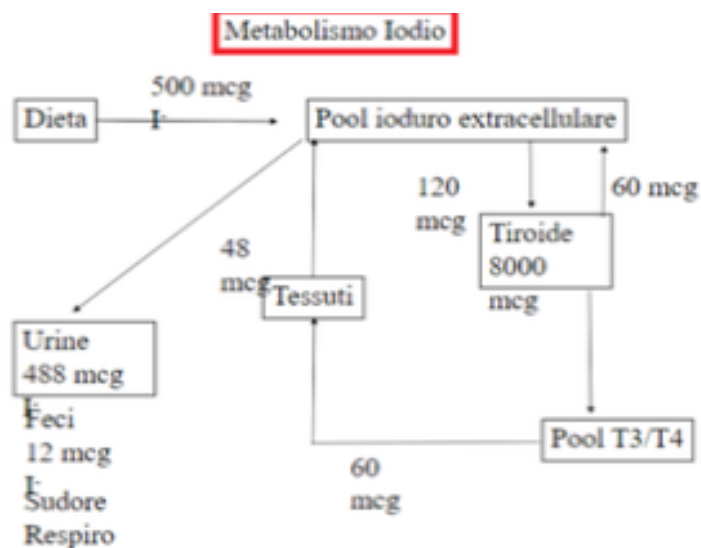
Che cosa succede se assumo poco iodio con l'alimentazione? Anche se la mia tiroide funziona benissimo avrò un **IPOTIROIDISMO PRIMITIVO** che determina un rialzo del TSH che poi stimola la ghiandola a crescere fino a portare allo sviluppo del **gozzo** che può essere

- **diffuso**, ovvero senza noduli,
- oppure può facilitare lo sviluppo di **noduli** tiroidei.

La carenza iodica è infatti endemica e quando è stata studiata la prima volta è stata messa proprio in relazione con i gozzi, è stato proprio visto che nelle zone in cui c'era una particolare carenza di iodio ambientale, nei terreni, c'era una maggior frequenza di gozzi e questo ha permesso di capire come lo iodio fosse fondamentale per il corretto funzionamento della ghiandola tiroide.

La carenza iodica può portare a delle conseguenze importanti come un incremento dell'**abortività** a causa di un non corretto sviluppo embrionale e fetale, può essere causa di **anomalie congenite**, **cretinismo** perché la funzione tiroidea è fondamentale per lo sviluppo neuronale, **gozzo**, **ipotiroidismo** e tutta una serie di altre complicanze.

Una delle prime cose da guardare in un paziente con ipotiroidismo e esami non suggestivi di ipotiroidismo secondario, è l'apporto iodico. In questo caso bisogna incoraggiarli ad utilizzare il sale iodato, si può consigliare l'utilizzo di integratori con lo iodio e nel giro di qualche settimana si ripetono gli esami ematici per valutare se ci sono miglioramenti o una completa remissione dell'ipotiroidismo.



C'è un modo per capire se questo soggetto ha un'esposizione adeguata allo iodio: si valuta la **IODURIA**, la concentrazione di iodio nelle urine del mattino.

Lo iodio introdotto con gli alimenti viene assorbito dall'intestino e concentrato attivamente dalla tiroide, l'unico organo che utilizza iodio.

Lo iodio che non viene usato dalla tiroide e quello rilasciato dalla degradazione degli ormoni tiroidei viene rilasciato quasi completamente nelle urine sotto forma di ioduro. Una piccola percentuale viene eliminata con le feci e con la respirazione ma la maggior parte viene eliminata a livello urinario.

La misurazione della ioduria rappresenta quindi un indice della recente esposizione allo iodio e quindi la sua determinazione può essere utile per stabilire se il soggetto è sottoposto ad un apporto scarso o eccessivo. Se ipotizzo un'ingestione intestinale di 500 mcg di iodio, a livello urinario ci ritroviamo quasi tutto quello che abbiamo ingerito.

Ci sono dei **cut-off** di riferimento, in mcg/L:

- **Ioduria < 20** deficit iodico grave;
- **20 - 49** deficit iodico ponderato;
- **50 - 99** deficit lieve;
- **100 - 300** **apporto adeguato**;
- **> 300** apporto eccessivo, caratterizzante spesso ipertiroidismi e tireotossicosi.

L'eccessiva esposizione iodica può portare quindi a disfunzioni ghiandolari.

Questa condizione la riscontriamo a causa di

- un'**integrazione** non adeguata
- o anche in caso di esposizione ad alcuni **farmaci come l'amiodarone**. Lo iodio è lipofilo, si accumula a livello dei tessuti e ci vogliono mesi affinché venga smaltito. Mi trovo quindi in condizione di dover gestire un ipertiroidismo in un paziente che è già cardiopatico, che può necessitare fino anche a 6 mesi per regredire. Si tratta di un problema serio, infatti si cerca sempre di prescrivere cordarone (nome commerciale di amiodarone) solamente se realmente necessario, perché se da un lato con il farmaco riusciamo a gestire l'aritmia, dall'altro rischiamo di fargliela venire più intensa, più difficile da gestire, a causa di ipertiroidismo o tireotossicosi.

ORGANI BERSAGLIO	AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI
SNC	Neuronogenesi, migrazione neuronale, arborizzazione dendritica e crescita assonale, sinaptogenesi, maturazione delle cellule gliali
Osso	Crescita somatica, stimolo del turnover osseo
Muscolo	Aumento della velocità di contrazione e regolazione del trofismo muscolare (tramite effetti sul metabolismo proteico, glucidico e lipidico)
CV	Effetto cronotropo e inotropo positivo. Riduzione delle resistenze periferiche
Met basale	Aumento del consumo di ossigeno e della termogenesi
Met proteico	Stimolo della sintesi proteica
Met glucidico	Stimolo della glicogenolisi e della gluconeogenesi
Met lipidico	Stimolo della lipolisi
Emopoiesi	Aumento dell'eritropoiesi
Cute	Aumento del flusso ematico e regolazione del trofismo della cute e degli annessi
Rene	Aumento del flusso renale e filtrazione glomerulare
Dig	Aumento della motilità gastrointestinale e riduzione del tempo di transito
S riproduttivo	Regolazione della gametogenesi, dell'ovulazione e della fertilità

COME AGISCONO GLI ORMONI TIROIDEI SUI TESSUTI BERSAGLIO

Sono importanti da ricordare per ricordare i sintomi da ipotiroidismo e ipertiroidismo.

- **SISTEMA NERVOSO CENTRALE** → hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo e nell'attività di tutto il sistema nervoso:
 - Stimolano la neurogenesi;
 - Stimolano la migrazione neuronale;
 - Stimolano l'arborizzazione dendritica e la crescita assonale;
 - Stimolano la sinaptogenesi;
 - Stimolano la maturazione delle cellule gliali.

- **APPARATO SCHELETRICO**

- Stimolano la crescita somatica dell'individuo finché c'è la possibilità di crescere poi hanno un'azione sul turnover osseo. In caso ci sia un'eccessiva esposizione agli ormoni tiroidei si può avere un turnover osseo aumentato e infatti l'ipertiroidismo e la tireotossicosi sono possibili cause di osteoporosi secondaria. Quando c'è l'osteoporosi si va a valutare nel profilo ormonale anche la tiroide.

- **APPARATO MUSCOLARE**

- Incremento della velocità e della forza di contrazione muscolare. Gli ipertiroidi hanno un trofismo che va ad alterarsi per cui perdono massa muscolare, c'è quindi tipicamente una magrezza che si viene a sviluppare a causa della perdita del trofismo muscolare e della massa ossea. Una cosa che piace tantissimo ai pazienti ipertiroidi è che perdono molto peso anche mangiando molto; infatti, con la terapia questi rimangono scontenti perché riacquisteranno il peso perso. Importante è spiegare loro che il peso recuperato riguarderà la massa ossea e muscolare perché il grasso non viene intaccato dalla funzionalità tiroidea.

- **SISTEMA CARDIOVASCOLARE**

- Effetto cronotropo e inotropo positivo e riduzione delle resistenze periferiche. Il paziente ipertiroideo è tipicamente un paziente tachicardizzato, uno dei segnali che andiamo a cercare è proprio il cardiopalmo associato a dimagrimento o ipereccitabilità neurologica.

- **METABOLISMO BASALE**

- Attivazione della termogenesi. Gli ormoni tiroidei attivano il tessuto adiposo bruno, il quale è stato studiato proprio nei pazienti con ipertiroidismo. Questa attività termogenetica stimolata è uno dei meccanismi a cui si deve il calo ponderale.

- **METABOLISMO PROTEICO**

- Stimolazione della sintesi proteica.

- **METABOLISMO GLUCIDICO**

- Stimolazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi.

- **METABOLISMO LIPIDICO**

- Stimolazione della lipolisi.

Queste alterazioni metaboliche favoriscono nell'ipertiroidismo quello che è il calo ponderale ma nell'ipotiroidismo, dove ho un calo del metabolismo basale, c'è una tendenza all'aumento di peso. Tipicamente anche il paziente ipotiroidico ha una tendenza all'ipercolesterolemia, tant'è che quando si trova un'ipercolesterolemia in un paziente giovane, con una familiarità per le malattie tiroidee, prima di partire con

un trattamento per l'ipercolesterolemia facciamo un esame della funzionalità tiroidea perché capita spesso che ci sia sotto un ipotiroidismo subclinico, che non si manifesta con una sintomatologia evidente ma che è comunque sufficiente per aumentare il colesterolo. In questo caso correggiamo l'ipotiroidismo e poi ricontrolliamo il colesterolo che può normalizzarsi. Se questo non accade vado a correggere anche l'ipercolesterolemia.

- **APPARATO EMOPOIETICO**

- Aumento dell'emopoiesi. Il paziente con ipotiroidismo franco può avere un'anemia dovuta a questo mancato effetto degli ormoni tiroidei sull'emopoiesi.

- **RENE**

- Aumento del flusso renale e della filtrazione glomerulare. Nei pazienti con ipotiroidismo franco posso trovare una creatinina aumentata proprio a causa della malattia tiroidea. La correzione dell'ipotiroidismo riporta la funzionalità renale alla normalità.

- **CUTE**

- Incremento del flusso ematico;
- Stimolazione del trofismo della cute e degli annessi. Se toccate la cute del paziente con ipotiroidismo ha la cute secca. Ci può essere una degenerazione degli annessi, si può avere alopecia indotta da ipotiroidismo importante.

- **DIG**

- Incremento della motilità gastrointestinale e riduzione del tempo di transito. La diarrea è una possibile manifestazione dell'ipertiroidismo, mentre la stipsi lo è dell'ipotiroidismo.

Il **paziente ipotiroidico** può arrivare dal medico con

- Astenia, effetto di carenza di ormoni tiroidei sul sistema nervoso
- Sonnolenza
- Stitichezza
- Aumento di peso, perché ha il colesterolo aumentato.

Il **paziente con ipertiroidismo**, che tendenzialmente arriva più rapidamente dal medico perché affetto da sintomi più evidenti, arriva con

- Diarrea
- Dimagrimento non giustificato
- Sudorazioni notturne
- Tachicardia
- Fibrillazione o flutter atriale, è uno dei motivi per cui la maggior parte dei pazienti giovani arriva in pronto soccorso quando affetti da ipertiroidismo o tireotossicosi.

Se vi ricordate quanto detto, avete già tutta la clinica dell'ipo e dell'ipertiroidismo.
Spiega rapidamente che per un medico di base la cosa importante è saper riconoscere questi quadri e sapere che ci sono delle patologie che possono causarli ma che le più particolari sono di interesse dello specialista in endocrinologia.

IPOTIROIDISMO

Slide

IPOTIROIDISMO

Condizione caratterizzata da una **diminuzione** dell'attività secretoria della tiroide.

- **Primitiva** (origine tiroidea e quindi associata ad una stimolazione compensatoria della secrezione del TSH)
- **Secondaria** (origine ipotalamo-ipofisaria e quindi associata ad una ridotta attività funzionale ipofisaria)

MIXEDEMA

Condizione clinica (segni/sintomi) dovuta a **carenza/mancanza** degli effetti biologici degli ormoni tiroidei a livello dei vari organi e tessuti.

Si definisce l'ipotiroidismo come quella condizione clinica o biochimica caratterizzata da una diminuzione dell'attività secretoria della tiroide. Vedremo dopo che l'ipotiroidismo può essere

- subclinico, in cui c'è un'alterazione solo del TSH e le frazioni degli ormoni tiroidei circolanti (almeno in quel momento in cui facciamo il prelievo) sono rimaste normali,
- o conclamato, quando c'è anche una riduzione di fT4 e a volte anche di fT3 (vi spiegherò perché non sempre fT3 è alterato).

L'ipotiroidismo si definisce:

- **Primitivo** quando la causa è tiroidea.
- **Secondario** quando la causa è ipotalamo-ipofisaria.

Si parla di **mixedema** quando è presente un segno clinico, cutaneo, dell'ipotiroidismo franco. È un edema non improntabile a livello pretibiale e perioculare, dovuto ad accumulo di aminoglicosammine. Spesso il mixedema identifica una condizione di ipotiroidismo cronico e severo che si associa a tutti i sintomi, i segni e le alterazioni degli organi e dei tessuti target degli ormoni tiroidei.

Un paziente mixedematoso è un paziente che spesso

- è anemico,
- che ha tutti i sintomi dell'ipotiroidismo
- e che ha un aumento della creatinina,
- un aumento del colesterolo
- e un aumento anche di CPK, legato a una ridotta attività sul trofismo muscolare.
- Il paziente mixedematoso può avere dei versamenti a livello pleurico, pericardico e rarissimamente anche peritoneali.

DD TRA IPOTIROIDISMO I E II

L'ipotiroidismo primario e secondario **si differenziano per i valori del TSH.**

I valori degli **ormoni tiroidei sono ridotti in entrambi** i casi, quello che fa fare diagnosi differenziale è il TSH, perché nell'ipotiroidismo primario, mancando o riducendosi il feedback negativo, il TSH è sempre aumentato; anzi spesso è l'unico ormone che inizialmente si altera.

Quindi, nell'ipotiroidismo **primario subclinico** si riscontrano

- un fT3 e un fT4 circolanti normali
- e un **TSH aumentato**.

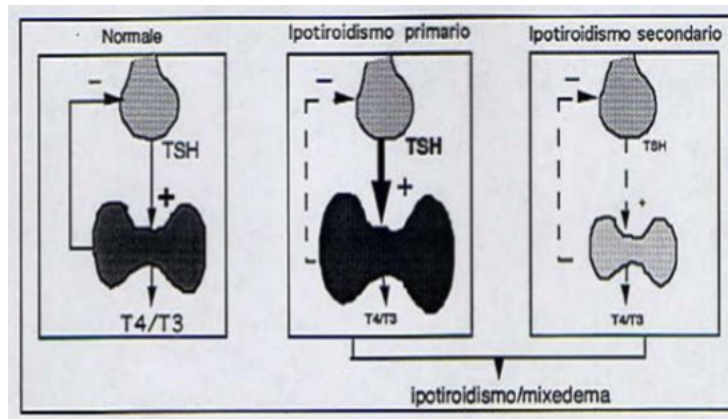
Nelle forme secondarie l'ipotiroidismo deriva dal fatto che non c'è stimolazione adeguata della tiroide da parte del TSH e quindi in questo caso avrò un TSH che è inappropriatamente normale per i ridotti valori di fT3 e fT4 circolanti.

Nell'ipotiroidismo secondario posso avere un **TSH normale oppure ridotto**, sicuramente non ce l'ho aumentato.

Quindi il dosaggio degli ormoni tiroidei mi permette di fare diagnosi di ipotiroidismo, ma non mi permette di capire da dove origina questo problema. Io quindi devo sempre dosare anche il TSH per fare diagnosi differenziale.

Ormoni bassi ⇒ ipotiroidismo

- **TSH aumentato** ⇒ ipotiroidismo I
- **TSH normale o ridotto** ⇒ ipotiroidismo II



Ricapitolando:

- *Nell'ipotiroidismo periferico, la riduzione della produzione da parte della tiroide di T3 e T4 va a ridurre il feedback negativo sull'ipofisi, con aumentata produzione di TSH*
- *Nell'ipotiroidismo centrale, la patologia ipotalamo-ipofisaria determina un deficit di TSH con riduzione della stimolazione della tiroide e ridotti livelli di T3 e T4. Il TSH è inappropriatamente normale oppure ridotto*

TSH REFLEX

Per una questione di economia, per risparmiare, spesso voi vedrete tanti medici che nell'inquadramento diagnostico dell'ipotiroidismo chiedono il TSH reflex. Adesso c'è questa tecnica di laboratorio che è stata strutturata per un risparmio economico. Siccome noi sappiamo che il TSH è il primo ormone che si altera con le alterazioni della funzionalità tiroidea, lo screening di massa della funzione tiroidea viene fatto con il TSH reflex.

Questo esame prevede che se il laboratorio dosa sul campione di sangue del soggetto come primo livello il TSH e questo risulta nei range di normalità, si ferma, darà come referto il TSH e basta, che risulterà normale.

Se il TSH è alterato, o troppo basso o troppo alto, va avanti e dosa anche l'fT4.

L'fT3 non viene dosato di routine perché è l'ultimo ormone che si altera.

Negli ipotiroidismi in particolare le desiodasi vengono iperattivate tramite un meccanismo compensatorio e l'fT3 per questo motivo è spesso normale.

Quindi io in realtà, soprattutto nell'ipotiroidismo, non ho bisogno di andare a dosare l'fT3.

Mi basta l'fT4 perché è l'ormone più attendibile per diagnosticare un difetto di produzione ormonale da parte della tiroide.

Nell'ipotiroidismo l'fT3 è spesso normale anche quando c'è una riduzione dell'fT4 per un'attivazione compensatoria della desiodasi. Quindi viene convertito più T4 in T3 e quindi l'fT3 viene mantenuto nel range di normalità.

Quando può essere un errore dosare il TSH reflex? Ho un paziente che secondo me ha un ipotiroidismo, allora gli chiedo il TSH reflex che, se è normale, teoricamente, permette di escludere l'ipotiroidismo. Se però il TSH è alterato, il laboratorio dosa anche l'fT4. Tuttavia, c'è un rischio minimo di errore diagnostico.

Quando può succedere questo? Nel secondario, quindi nelle forme centrali. Quasi tutte le forme centrali noi le abbiamo trovate grazie a un profilo tiroideo che mostra fT4 ridotto con un TSH che è quasi sempre nella norma.

A volte può essere ridotto, ma non è mai soppresso, quindi indosabile come invece troviamo nell'ipertiroidismo in cui il TSH è sempre soppresso; tuttavia, nella stragrande maggioranza dei casi è normale.

Quindi non è sbagliato dosare il TSH reflex, però dobbiamo sempre tenere a mente che se io lo trovo normale e il paziente ha dei segni e sintomi franchi di ipotiroidismo, devo fare uno sforzo in più e andare a chiedere anche l'fT4 perché potrebbe trattarsi di un paziente con un ipotiroidismo centrale, in cui con il TSH e basta non riesco a fare diagnosi. E questo capita spesso nelle forme da adenomi e macroadenomi ipofisari, quindi nelle forme secondarie a una patologia ipotalamico-ipofisaria.

Quindi questo è quello che dovete ricordare: non è un errore fare il dosaggio del TSH reflex, però se il referto mostra che è nei range di normalità, ma voi avete in testa che quel paziente ha tutti i segni e sintomi di ipotiroidismo, fate l'fT4. Dosatelo perché potrebbe avere un difetto centrale di TSH.

Per riassumere:

Il TSH reflex è un esame economico per escludere la diagnosi di ipotiroidismo primario; tuttavia, non permette di escludere con certezza un ipotiroidismo secondario perché il TSH può essere anche normale. Nei pazienti con sintomi franchi di ipotiroidismo e TSH reflex normale, è opportuno dosare comunque fT4.

Principali cause di ipotiroidismo

Forme periferiche (primarie)

Congenito

- Agenesia/disgenesia
- Difetti ormonogenesi
- Carenza iodica
- Passaggio transplacentare farmaci o anticorpi

Acquisito

- Tiroidite cronica autoimmune (Tiroidite di Hashimoto)

Iatrogena

- Tiroidectomia
- Terapia con radioiodio (^{131}I)
- Terapia radiante

Processi infiammatori/degenerativi

- Tiroidite subacuta, di Riedel, post-partum

Da ridotta funzione

- Carenza iodica/eccesso iodico
- Farmaci (metimazolo, propiltiouracile, amiodarone, INF, carbonato di litio, inibitori tirosino-chinasi)
- Gozzigèni naturali

Forme centrali (secondarie/terziarie)

- Panipopituitarismo
- Deficit isolato di TSH
- Deficit TRH ipotalamico

Forme da resistenza alle iodotironine

- Generalizzata
- Periferica

EZIOLOGIA DELL'IPOTIROIDISMO

Le cause di ipotiroidismo primario sono tantissime:

1. **Cause congenite**, quindi cause che possono essere l'agenesia, l'ipoplasia, quindi una tiroide che non si sviluppa in maniera adeguata dal punto di vista morfologico, non si sviluppa affatto; quindi, esistono ipotiroidismi congeniti dovuti alla agenesia completa della ghiandola tiroide, a difetti dell'organogenesi. Quindi tanti motivi per cui la tiroide o non si sviluppa o funziona male per un problema congenito neonatale.
2. Ci sono delle **cause acquisite**. La forma più frequente di tutte è la tiroidite cronica linfocitaria, chiamata anche tiroidite di Hashimoto o tiroidite cronica autoimmune. Il termine più appropriato sarebbe tiroidite cronica linfocitaria perché è un processo infiammatorio cronico ghiandolare da infiltrazione della tiroide da parte dei linfociti; in realtà è anche autoimmune, tuttavia ci sono delle situazioni in cui l'autoimmunità non è diagnostica, cioè ci sono delle condizioni in cui, quando si va a fare il profilo autoimmune del paziente (quando faremo le tiroiditi ci torneremo sopra), questo risulta negativo. Però se il paziente ha delle caratteristiche ecografiche di un certo tipo, di ipotiroidismo primario, posso fare comunque diagnosi di tiroidite cronica linfocitaria.
3. Poi ci sono una serie di **cause iatrogene** che vanno ovviamente dalla tiroidectomia totale, quindi dalla rimozione totale della tiroide, alla tiroidectomia parziale; cioè togliendo un lobo ghiandolare per magari un nodulo sospetto, si può causare un ipotiroidismo del paziente. La terapia con il radioiodio, con lo iodio radioattivo, con lo iodio 131 che si può fare anche a livello di trattamento terapeutico delle iperfunzionalità tiroidee. L'ipotiroidismo è una complicanza frequentissima dei bambini, dei soggetti che durante la loro vita, durante la fase pediatrica, che si sono dovuti sottoporre a delle terapie radianti per malattie linfoproliferative. L'ipotiroidismo è frequentissimamente presente, sicuramente è la complicanza endocrina che sviluppano più frequentemente dovuta proprio a una distruzione infiammatoria ghiandolare di origine iatrogena.
4. Una serie di **processi infiammatori degenerativi** che poi vedremo.
5. C'è anche una ridotta funzione da **carenza iodica**,
6. ma anche da **eccesso iodico** come vi dicevo.
7. C'è tutta una lista di **farmaci** che altera/riduce la funzionalità tiroidea. Non dovete impararli a memoria, assolutamente, però io ve li ho messi e sono proprio presi dalle ultime linee guida che vi allego, e che sono quindi aggiornatissime. Sono tabelle di interazioni farmacologiche che vi dovete abituare a guardare per tutte le patologie, perché i farmaci e anche i cosiddetti disruptor ambientali, cioè tutte le sostanze con cui noi veniamo a contatto a livello ambientale, possono incidere su molte funzionalità, soprattutto sul sistema endocrino, e quindi ci dobbiamo abituare a ragionare anche in questi termini, farmaci e sostanze ambientali con cui veniamo a contatto.

L'eziologia delle **forme centrali** è rappresentata da tutte le possibili problematiche di origini ipotalamo-ipofisario che possono dare un deficit di TSH, che causa quindi un ipotiroidismo centrale.

Infine, c'è una rarissima forma geneticamente determinata che è la **resistenza agli ormoni tiroidei**, in cui in realtà si può avere una sintomatologia sia di ipotiroidismo ma anche di ipertiroidismo. Questa è una patologia veramente molto specialistica, è una cosa che voi dovete sapere che esiste, ma non è che dovete entrare in dettaglio. Qui ci sono tutti i farmaci noti adesso che possono, per vari meccanismi, provocare un ipotiroidismo o primario, quindi a livello tiroideo, oppure secondario andando a determinare una riduzione della sintesi del TSH. E tra i nuovissimi farmaci ci sono gli inibitori del checkpoint immunitario, sono i nuovi farmaci antitumorali. Il sistema endocrino è un bersaglio molto frequente di questi inibitori del checkpoint e, a seconda del tipo di attività che hanno questi farmaci, si possono avere delle complicanze endocrine piuttosto che altre, che vanno dall'ipotiroidismo, provocato dalla stragrande maggioranza dei farmaci, l'ipertiroidismo, ma anche l'insufficienza surrenalica e il diabete. Quindi, essendo dei farmaci ormai utilizzati in molte neoplasie e che diventano, nel paziente che risponde, una terapia a lungo termine per molti trattamenti, sapere che esistono e che sono in grado di determinare come complicanze delle complicanze endocrine, tra cui l'ipotiroidismo, è importante perché ovviamente non c'è mai indicazione a sospendere il farmaco, ma bisogna in questo caso fare il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo, che di solito richiede dosaggi pro-chilo che sono doppi, tripli rispetto a quelli che normalmente si usano per una persona che non è sotto questo tipo di trattamento farmacologico.

Dalla dispensa:

*C'è, infine, una terza classe ("non spetta a voi diagnosticarle ma per noi può essere un grande grattacapo"): le forme da **resistenza recettoriale**, nelle quali gli ormoni vengono prodotti normalmente ma non funzionano. Questo problema può riguardare sia i recettori del TSH o del TRH sia quelli periferici; se riguarda entrambi si parla di forme "generalizzate". In linea generale il pz avrà una clinica da ipotiroidismo, perché comunque gli ormoni non funzionano, però a livello di laboratorio si avrà un quadro completamente diverso: per esempio se ci fosse una resistenza periferica si avrebbe un quadro laboratoristico "da ipertiroidismo" (aumento di FT3 e FT4 e TSH soppresso), abbinato ad un quadro clinico mixedematoso; viceversa, in caso di resistenza generalizzata saranno aumentati sia FT3 e FT4 sia TSH con una clinica da ipotiroideo, caso che dovrà entrare in DD con una forma di ipertiroidismo centrale / TSHoma => nel dubbio si fa un test di stimolo al TRH, proprio per capire se orientarsi verso una resistenza o un'iperfunzionalità ipofisaria.*

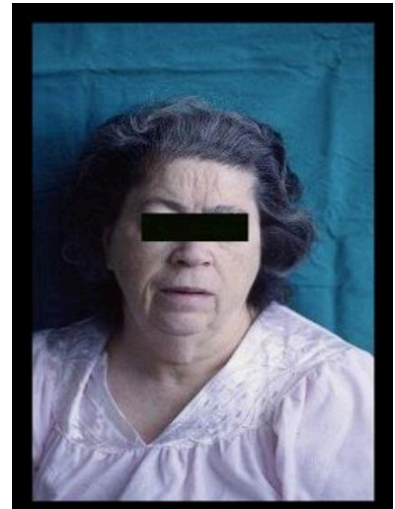
QUADRO CLINICO

Questa è la facies mixedematosa di una paziente, una delle tante ricoverate, e qui avete la lista di tutti i possibili sintomi dell'ipotiroidismo.

Slide

Segni e sintomi

La sintomatologia è variabile, dipende dal grado di ipotiroidismo e talvolta tende a essere lieve e fuorviante (forme subcliniche).



I **sintomi** più frequenti comprendono:

- astenia, rallentamento ideo-motorio
- sonnolenza
- intolleranza al freddo
- voce rauca
- aumento di peso
- stipsi

Tra i **segni** più comuni della patologia vi sono:

- ipotermia
- iporeflessia
- capelli secchi e sottili
- cute secca e pallida
- ipocinesia
- bradicardia
- Nella donna in età fertile ci può essere oligo-amenorrea, infertilità, abortività precoce.

DOSAGGIO DEGLI ORMONI TIROIDEI E SOSTANZE INTERFERENTI

Slide

Misura di T4 e T3

Nel plasma, T4 è presente prevalentemente (99,97% circa) in forma legata alla **TBG** (*thyroxine-binding globulin*). Poiché i livelli di T4 totali possono essere modificati da fattori che alterano la sintesi e/o il legame alla TBG indipendentemente dallo status della tiroide, **il dosaggio dell'FT4 sostituisce il dosaggio del T4 totale nel percorso diagnostico dell'ipotiroidismo.**

Oggi anche l'FT3 ha sostituito il dosaggio della T3.

Un tempo si misurava la T4 e la T3, in quel caso si dosava l'ormone, non si dosava l'ormone libero, quello attivo. Si dosava l'ormone legato alla proteina di trasporto, la TBP (tiroxin-binding protein). I metodi di laboratorio odierni, che sono dei metodi immunometrici, quindi legame antigene-anticorpo, permettono di dosare per gli organi tiroidei le frazioni libere, quindi la f T3 e la fT4. E quindi oggi quando si parla di profilo ormonale della tiroide, si parla di TSH, fT3 e fT4.

Slide

Il dosaggio degli ormoni tiroidei è l'elemento chiave nella diagnosi della malattia.

>> **FT4:** *livelli ridotti di FT4 sono indicativi di ipotiroidismo*, che è di tipo **primario** in presenza di valori aumentati di TSH, o **centrale** in presenza di valori normali o ridotti di TSH.

>> **FT3:** *il dosaggio dell'FT3 ha un'utilità limitata nell'ipotiroidismo*; i valori sono più spesso nella norma a causa dell'aumentata iperstimolazione del residuo tessuto tiroideo da parte dell'eccesso di TSH e dell'*up-regulation* della desiodasi di tipo 2.

>> **TSH:** *la secrezione di TSH è molto sensibile a riduzioni anche minime di T3 e T4*, e valori alterati di TSH sono presenti nelle fasi iniziali di ipotiroidismo con T4 apparentemente nella norma (forma subclinica).

Il **range di normalità** dei valori di TSH per i maggiori laboratori è compreso fra **0,35 e 4,5/5,0 mUI/l**.

I valori tendono ad aumentare con l'età: oltre gli 80 anni, il 24% circa dei soggetti sani presenta valori di TSH di **2,5–4,5 mUI/l** e il 12% supera i **4,5 mUI/l**.

Nel primo trimestre di gravidanza, per interferenza con la **βHCG** (β gonadotropina corionica umana), i valori di TSH si **riducono**, ma raramente scendono al di sotto di **0,1 mUI/l**.

Come vi dicevo, per l'ipotiroidismo, sono sufficienti TSH e fT4. Non c'è bisogno, tranne in rarissimi casi, di dosare fT3. Quindi, se dovessimo fare una scaletta di attendibilità per l'ipotiroidismo, l'ormone più importante sarebbe il TSH. Quanto deve essere il TSH? Si considera normale un TSH compreso tra 0,5 e 5 mUI/L. Questi sono i nuovi riferimenti di normalità in tutti i soggetti, cambia il target in gravidanza. Quindi, a parte la gravidanza e anche l'età pediatrica, nel soggetto adulto, maschio o femmina di qualsiasi età, i riferimenti di normalità per il TSH è tra 0,5 e 4,5-5 mUI/L. Sappiamo però che negli anziani il TSH tende fisiologicamente ad aumentare; quindi, è logico che se noi abbiamo una persona anziana e il suo TSH va un pochino oltre 5 ma non ha una grande sintomatologia, possiamo considerare normale la sua funzionalità e decidere di non trattarlo. Tuttavia, tutte le volte che la persona ha una sintomatologia, anche negli anziani, il trattamento va fatto.

Ipotiroidismo: parametri di laboratorio

Parametro	Primario Subclinico	Primario Clinico	Secondario Subclinico	Secondario Clinico
TSH	↑	↑↑	N ↓	↓
FT4	N ↓	↓↓	↓	↓↓
FT3	N	↓↓	N	↓↓
Colesterolo	↑	↑↑	N	N
CPK	N ↑	↑↑	N	↑
SHBG	↓	↓↓	N	↓

Nota:

Può essere presente lieve anemia normocromica normocitica.

Qui viene mostrata la differenza tra il **subclinico** e il **clinico**.

Il **clinico** è quando c'è una riduzione di fT4 e di fT3.

Nel **subclinico** invece, vedete come

nel **primario** ci si aspetta generalmente solo aumento del TSH;

nel **secondario** il quadro è più sfumato, in cui ci sono sempre l'fT3 normale e l'fT4 che nel secondario è ovviamente ridotto, e quindi il TSH che può essere normale o ridotto.

Nelle forme **cliniche**, quelle eclatanti, un paziente che ha una sintomatologia evidente, un paziente che ha un fT4 sempre ridotto,

nel **primario** il TSH sempre molto alto,

nel **secondario**, però, possono avere un TSH ridotto o normale.

Nelle forme **subcliniche**,
l'ormone che si altera in prima battuta è sempre il TSH, nelle forme **primarie**;
nelle forme **secondarie**, c'è una alterazione anche se è più lieve dell'fT4.

Aggiunta dello sbobinatore:

Il quadro laboratoristico tra forma clinica e subclinica è differente e permette quindi di fare una diagnosi differenziale.

- *Nell'ipotiroidismo **primario**, precedentemente è stato detto che la riduzione degli ormoni determina un aumento del TSH*
 - *Nelle forme **subcliniche**, gli ormoni tiroidei sono normali mentre il TSH è lievemente aumentato*
 - *Nelle forme **cliniche** gli ormoni tiroidei sono ridotti e il TSH è francamente aumentato*
- *Nell'ipotiroidismo **secondario**, precedentemente è stato detto che il TSH può essere normale o ridotto e gli ormoni sono ridotti*
 - *Nelle forme **cliniche** il TSH è alterato (o normale) mentre gli ormoni sono ridotti*
 - *Nelle forme **subcliniche** generalmente il TSH è normale e si riscontra una lieve riduzione del fT4*

Si deve trattare l'ipotiroidismo anche subclinico? Sì, da indicazioni delle linee guida, anche le ultime, l'ipotiroidismo subclinico va comunque trattato perché in realtà può dare una sintomatologia molto sfumata che magari il paziente non riferisce, perché comunque il TSH in cronico ha uno stimolo trofico sulla ghiandola tiroide che può indurre nel tempo lo sviluppo del gozzo, lo sviluppo di noduli e, se c'è una predisposizione genetica, anche la selezione di noduli maligni. Quindi il TSH va tenuto nel range di normalità. Quand'è che si può decidere di non curarlo? Quando c'è una comorbidità associata che vi sconsiglia di correggere piccole alterazioni del TSH che può essere per esempio un anziano che ha una cardiomiopatia soprattutto aritmogena, ovviamente in quel caso non vado a correggere quelle minime alterazioni della funzione tiroidea.

Questo è molto interessante, questo qui è tratto dalle nuove linee guida, ma è una cosa che dovete tenere assolutamente presente, ovvero il fatto che il metodo di laboratorio del dosaggio del TSH e del fT3 e fT4 è un metodo immunometrico che risente moltissimo dell'interferenza della biotina. Adesso non entro nei dettagli, però c'è scritto tutto, c'è scritto anche nelle linee guida. Quindi se siete dei fanatici del laboratorio e volete andare a capire bene i meccanismi per cui la biotina interferisce con i dosaggi di legame antigene-anticorpo, c'è scritto tutto. Ma diciamo che dal punto di vista clinico, per essere pratici, cosa vuol dire? Che se io ho un profilo ormonale che non mi spiega bene la situazione o che mi dà un'alterazione in assenza di segni e sintomi, a me potrebbe sembrare una possibile interferenza della biotina, che si trova in tanti integratori; a parte tutti i nutridrink, anche gli integratori che vengono dati nei pazienti ospedalizzati hanno spesso, spessissimo, la biotina.

Ma anche pensate agli integratori per le unghie, per i capelli, shampì. È un elemento che è molto utilizzato e va proprio a interferire sul dosaggio; quindi, non è che altera la funzione tiroidea, ma me la fa leggere alterata, quando alterata non è. Di solito cosa succede quando c'è un'interferenza della biotina? C'è una sottostima del valore di TSH, quindi io doso il TSH più basso di quello che realmente il paziente ha e una sovrastima dei valori dell'fT4. Quindi mi aumenta l'fT4 e mi riduce il dosaggio del TSH. È logico che se io ho il sospetto di un'interferenza della biotina, devo invitare il paziente, sperando che ascolti, a sospendere la biotina, e dopo qualche settimana ripetere il dosaggio della funzione tiroidea. Se invece il problema dell'interferenza sono gli anticorpi eterofili, che sono l'altra cosa che può interferire, è logico che io non ho modo di agire a quel livello, però ho la possibilità di chiedere ad alcuni laboratori specializzati di fare un dosaggio escludendo l'interferenza di questi anticorpi, che ovviamente dobbiamo fare quando abbiamo un profilo ormonale che non si spiega assolutamente con la clinica dei pazienti.

TRATTAMENTO DELL'IPOTIROISMO

Parliamo rapidissimamente della terapia. Anche qui vi invito comunque a leggere le linee guida perché sono molto semplici e vi dicono tutto. Come si corregge l'ipotiroidismo?

- **Levotiroxina**, che è l'estratto sintetico dell'ormone tiroideo T4.
- Ovviamente, laddove c'è una carenza di supplementazione iodica, c'è da sistemare la **supplementazione iodica** nel soggetto.
- In alcuni casi, molto raramente, si può dare anche la **liotironina** in combinazione con la levotiroxina, che è l'equivalente della T3.

Perché si dà come prima scelta la levotiroxina? Perché ha una durata molto lunga, 7 giorni, perché grazie alla desiodasi c'è un'attivazione endogena in T3, quindi io non rischio di esporre il paziente a dosi eccessive di ormone attivo, cosa che ovviamente faccio se decido di dare una terapia con anche la liotironina, quindi l'equivalente della T3. La lunga emivita fa sì che, grazie all'assunzione giornaliera della levotiroxina, io mantengo livelli costanti dell'ormone attivo. Questo lo sappiamo dai numerosi studi che sono stati fatti.

Quando è che io posso decidere di dare la combinazione della levotiroxina con la liotironina, che però ha una emivita molto più breve e quindi necessita di essere somministrata due o tre volte al giorno, mentre la levotiroxina è in monoterapia giornaliera? Quando io non riesco a sistemare il TSH con la levotiroxina, quindi sospetto un problema di conversione della T4 a T3, come può essere per difetti della desiodasi, per un deficit del selenio, perché vi ricordo che la desiodasi è una selenio-proteina, allora in quei casi sono giustificati i piccoli aggiustamenti con la T3. Però la terapia in prima linea è sempre la levotiroxina.

Slide

• Terapia di scelta: L-tiroxina

- Circa **80% della L-T4** viene assorbita, dopo somministrazione per via **orale**
- **Emivita**: circa **7 giorni**
- Solo l'assunzione giornaliera garantisce **livelli costanti di T3**
- La **desiodazione periferica di T4** (pro-ormone) è la fonte della produzione di T3
- In alcuni casi **L-tiroxina + Liotironina**

Come si attua la terapia:

• *Dose terapeutica:*

- Negli **adulti**: **1.0–2.0 µg/kg** (mediamente **1.2–1.5 mg/kg**). Nei bimbi possono essere opportune dosi più elevate
- La **dose iniziale può essere inferiore** alla dose teorica, aggiustando poi ad intervalli regolari la stessa, fino a raggiungere la dose efficace
- Nelle **persone anziane**, la dose iniziale deve essere **bassa e aggiustata** ad intervalli variabili (generalmente settimane), fino a raggiungere la dose teorica. Spesso è opportuno essere **prudenti**, specialmente in presenza di **patologie croniche**. Ad esempio, nei pazienti con **patologie cardiache o vascolari**, i tempi di ripristino dell'eutiroidismo debbono essere **lunghi**, ed **adeguatamente sottoposti a controllo**
- Il **miglioramento clinico** si può apprezzare in **poche settimane**, oppure anche in **mesi** (in quelli con mixedema)

Il farmaco più antico che abbiamo è l'Eutirox, però esistono anche altre formulazioni, e recentemente sono state introdotte formulazioni liquide che sono rappresentate dal Tirosint, dal Levotirsol, che sono dei flaconcini liquidi monodose, e poi anche dalla Tiche, che è un confettino fondamentalmente di soluzione liquida circondato da una membrana gommosa gelatinosa.

Che vantaggio hanno le soluzioni liquide rispetto alla levotiroxina orale in compressa?

Che vengono assorbite più rapidamente, che subiscono meno interferenza da parte di farmaci e dal pH acido. Nel caso ci siano farmaci che possono in qualche modo interferire sulla degradazione della levotiroxina e sull'assorbimento della terapia orale in compressa, come gli inibitori della pompa protonica, per esempio, o il ferro, dalla supplementazione del ferro, o anche del calcio carbonato, o malattie gastrointestinali che causano per esempio alterazione dell'acidità gastrica, che può essere la gastrite cronica atrofica (che per altro è spesso coesistente con la tiroidite linfocitaria cronica, perché sono due malattie autoimmunitarie), o la malattia celiaca, per esempio, in questi casi si tende a dare una soluzione liquida, se no la terapia per elezione è la terapia orale con le compresse.

Slide

Alimenti

- Assunzione di cibo
- Fibre alimentari
- Caffè espresso
- (altri tipi?)

Condizioni mediche

- Bypass digiunoileale o altra resezione intestinale
- Malattie infiammatorie intestinali
- Celiachia
- Intolleranza al lattosio
- Infezione da *H. pylori*
- Gastrite cronica del corpo gastrico

Farmaci

- Colestiramina
- Solfato ferroso
- Sucralfato
- Carbonato di calcio
- Idrossido di alluminio
- Raloxifene
- Inibitori di pompa protonica
- Orlistat

Tenendo però presente che la compressa viene assorbita a livello digiuno-ileale, ha bisogno di un pH gastrico ottimale per la sua attivazione, e quindi, per essere assorbita nel migliore dei modi, deve distanziarsi dai 30 ai 60 minuti dal pasto; quindi, il paziente deve essere a digiuno. Di solito si prende la compressina la mattina e si fa aspettare 30 minuti prima di fare colazione. Se il paziente per qualche motivo decide di prenderla dopo un pasto, deve aspettare tre ore dal pasto principale, quindi è una terapia nella gestione quotidiana dei pazienti un po' complicata, perché comunque pensiamo anche al ragazzino, o anche alla persona che va a lavorare, deve alzarsi, prendere la compressa, aspettare mezz'ora prima di fare colazione, colazione vuol dire anche il caffè.

Poi vi dicevo, ci sono tutta una serie di farmaci, di patologie gastrointestinali, comprese le infezioni da *Helicobacter Pylori*, che alterano l'assorbimento della levotiroxina in compresse, e quindi in questi casi, se il paziente non va a target con la terapia in compresse, quindi con l'Eutirox, si tende a passare alla terapia liquida.

Queste sono le formulazioni che oggi abbiamo a disposizione. Quindi l'Eutirox, che è il farmaco più utilizzato e di cui ci sono tantissime posologie, il Tirosint, che è in compresse ed ha solo due posologie, 50 e 100 microgrammi; quindi, diciamo che oggi si tende a utilizzare l'Eutirox. Prima c'era una differenza, perché l'Eutirox conteneva il lattosio mentre il Tirosint no, però adesso anche l'Eutirox è stato prodotto senza lattosio, quindi non c'è differenza. E poi ci sono tutte le formulazioni liquide, compreso il Tirosint in gocce, di cui una goccia equivale a 3,57 microgrammi di levotiroxina.

Qual è la dose? Se voi vi doveste trovare a trattare un paziente con ipotiroidismo, ovviamente viene fatta una scelta anche in base alla gravità dell'ipotiroidismo, ma la scelta più corretta anche da linee guida è fare una valutazione in microgrammi per chilo di peso. E quanto si tende a dare? Diciamo che si può oscillare tra 1 e 2 microgrammi per chilo e di solito si inizia con il dosaggio più basso. Quindi io mi trovo un paziente con un ipotiroidismo e voglio iniziare la terapia sostitutiva, a meno che non abbia proprio l'assenza completa della tiroide, di solito faccio un calcolo iniziale di 1 microgrammo per chilo di peso. Quindi se un paziente pesa 75 kg, io gli darò 75 microgrammi al giorno di levotiroxina. Dopo 6-8 settimane si fa un controllo del TSH, se ha un ipotiroidismo primitivo, o del TSH più fT4 se l'ipotiroidismo è secondario: se gli ormoni sono arrivati a target, quindi il TSH deve essere in range di normalità, fT4 nel caso dell'ipotiroidismo centrale deve essere in range di normalità, mantengo quel dosaggio, poi faccio un nuovo controllo a 6 mesi, e poi se va bene lo ripeto ogni 12 mesi. Se ovviamente il controllo mi fa vedere che ho sottodosato il farmaco, farò un aumento, di solito è graduale, quindi da 1 microgrammo per chilo passo a 1,2 o 1,5, fino a 2-2,5, a volte devo arrivare anche a 3 microgrammi per chilo di levotiroxina. Devo stare attento agli anziani, devo stare attento nell'aumentare il dosaggio quando ho delle comorbidità cardiache, tra cui le patologie aritmogene, perché in quel caso è sempre meglio non correggere perfettamente l'ipotiroidismo perché un eccesso di correzione può a volte slatentizzare, peggiorare la patologia aritmogena del soggetto.

Se voglio dare anche la T3, il rapporto T4-T3 che deve essere di 13:1 o 16:1, quindi la T3 deve essere molto poco rispetto alla T4. Per dire, se io ho un soggetto di 75 chili e gli do inizialmente la levotiroxina 75 microgrammi, faccio i controlli e clinicamente non va bene, mi rendo conto che ho un problema nella conversione della T3, allora cosa faccio? Gli do 70 microgrammi di Eutirox, quindi riduco un po' il dosaggio dell'Eutirox e poi do 5 microgrammi in più di T3, poi è logico che va valutato in base al paziente, ma indicativamente il concetto è questo.

Poi ci ritorneremo, in età adulta l'unico momento in cui devo stare un po' più alto con il dosaggio della levotiroxina è in gravidanza. Se ho una donna che già prende la terapia con levotiroxina, io so che devo dire che quando rimane incinta deve aumentare già del 20% il dosaggio di levotiroxina che sta facendo. Soprattutto nel primo trimestre, perché nei primi due mesi il feto non ha la sua tiroide, quindi vive grazie agli ormoni materni. Il target di una corretta terapia sostitutiva per quanto riguarda il TSH è un TSH sotto il 2,5 mUI/L, quindi più basso di quello che ha un target per una persona fuori dallo stato gravidico.

Aggiunta dello sbobinatore: riassunto della terapia dell'ipotiroidismo

Le possibili terapie sono:

- Supplementazione iodica nei casi di carenza
- Levotiroxina, equivalente di T4
- Liotironina, equivalente di T3; si dà nei casi in cui non si riesce a correggere i valori ormonali con la sola levotiroxina

I dosaggi sono:

- Levotiroxina → 1-2 microgrammi/kilo corporeo; si inizia con il dosaggio più basso, poi si controllano gli ormoni a 6-8 settimane (TSH per forme primitive, TSH e fT4 per le forme centrali), a 6 mesi e poi ogni 12 mesi.
In caso di sottodosaggio si aumenta gradualmente la dose di levotiroxina fino a 2-2,5 microgrammi/kilo prestando particolare attenzione alle categorie a rischio (es. anziani con patologia aritmogena).
Va assunto 30 minuti prima del pasto, generalmente si assume prima della colazione. In caso il soggetto abbia consumato il pasto, bisogna aspettare 3 ore prima di assumere la terapia.
Viene assunta 1 volta al giorno.
- Liotironina → il rapporto levotiroxina-liotironina deve essere 13:1 o 16:1. Nell'esempio riportato, per un pz di 75 kg che assumeva 75microgrammi di levotiroxina, si aggiusta la terapia riducendo la levotiroxina a 70microgrammi e aggiungendo 5microgrammi di liotironina.
Viene somministrata 2-3 volte al giorno
- Nelle donne in gravidanza che già assumono levotiroxina il dosaggio va aumentato del 20%, soprattutto nel primo trimestre, e il target di TSH è più basso (<2,5mUI/L)

Formulazioni della levotiroxina:

- Eutirox cp, ha diverse posologie; prima aveva il lattosio ma adesso non ce l'ha più
- Tirosint in compresse, di cui esistono due posologie (50 e 100microgrammi)
- Soluzioni liquide (Tirosint, Tiche, Levotirsol), una goccia rappresenta 3,57microgrammi di levotiroxina

1^a linea è Eutirox cp, le soluzioni liquide sono vantaggiose nelle interazioni fx e nel pH acido.

Condizioni in cui si preferisce la soluzione liquida:

- Farmaci come PPI, ferro, calcio carbonato
- Malattia celiaca
- Gastrite cronica atrofica (che può essere associata alla tiroidite cronica linfocitaria, una delle cause di ipotiroidismo)
- Infezione da H.Pylori

IPERTIROIDISMO e TIREOTOSSICOSI

Altre patologie stranamente frequenti sono l'ipertiroidismo e la tireotossicosi. Vi capiterà probabilmente di vedere un referto anche endocrinologico dove dovrebbe essere fatta la distinzione tra ipertiroidismo e tireotossicosi.

- Nella **tireotossicosi** si identifica una condizione clinica un po' più generale in cui il paziente ha un'esposizione aumentata agli ormoni tiroidei. Quindi, l'ipertiroidismo è una causa di tireotossicosi, ma non è l'unica, perché la tireotossicosi può essere dovuta a gestione di dosi elevate di ormoni tiroidei, la cosiddetta tireotossicosi factizia che noi vediamo spesso nei pazienti psichiatrici, che sono per esempio ricoverati in ambienti psichiatrici dove spesso c'è un abuso di ormoni tiroidei e quindi avere una tireotossicosi dovuta a un utilizzo eccessivo di ormoni; ma anche l'eccessiva assunzione iodica. La tireotossicosi si ha anche quando si ha una liberazione di ormoni di tiroide per un processo infiammatorio o distruttivo della ghiandola tiroide. C'è capitato diverse volte, per esempio dovuta a un incidente stradale dove c'era per esempio una lesione, una contrattura importante alla regione del collo oppure per esempio di mamme che tengono in braccio i bambini che vengono indietro con la testa e da una botta importante a livello tiroideo, si può avere una rottura follicolare, una emorragia intratiroidea e avere una tireotossicosi.

Cause di tireotossicosi:

- *Ipertiroidismo*
 - *Processi infiammatori o distruttivi a carico della ghiandola*
 - *Assunzione eccessiva di ormoni tiroidei*
 - *Produzione ectopica di ormoni tiroidei*
- **L'ipertiroidismo** identifica una specifica condizione di tireotossicosi, cioè quando ciò aumenta la funzionalità della ghiandola tiroide. Quindi se voi leggete in un referto ipertiroidismo, vuol dire che dietro c'è stata una diagnosi per cui la tireotossicosi di quel paziente dovuta ad aumentare la funzionalità della ghiandola tiroide. Tutte le altre cause si chiamano tireotossicosi.
 - **Ci sono situazioni in cui può essere dato l'uno e l'altro**, per esempio, nelle tireotossicosi da amiodarone, da Cordarone. Il Cordarone può dare un ipertiroidismo, un'iperfunzionalità ghiandolare o dare una distruzione della ghiandola quindi dare una tireotossicosi senza iperfunzionalità.

La diagnosi differenziale tra tireotossicosi e ipertiroidismo è importante a livello terapeutico. La terapia è completamente diversa: vedremo che nell'ipertiroidismo si usano le tionamidi, quindi metimazolo e propiltiouracile, mentre nelle forme distruttive si usa il cortisone, di solito il prednisolone. Quindi la terapia è completamente diversa, dobbiamo fare anche la diagnosi di differenziale

Slide

CLASSIFICAZIONE DELLE TIREOTOSSICOSI

Iperfunzione tiroidea

- Gozzo diffuso tossico o morbo di Basedow – **Molto frequente**
 - Adenoma tossico o morbo di Plummer – **Frequente**
 - Gozzo multinodulare tossico – **Frequente**
 - Da eccesso di iodio (es. terapia con amiodarone) – **Poco frequente**
 - Fase di ipertiroidismo della tiroide di Hashimoto (Hashitossicosi) – **Poco frequente**
 - Da eccessiva produzione di TSH (adenoma ipofisario TSH-secrente o resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei) – **Rara**
-

Dismissione di ormoni preformati

- Tiroidite sub-acuta – **Frequente**
 - Tiroidite silente – **Poco frequente**
 - Tiroidite da amiodarone – **Poco frequente**
-

Assunzione eccessiva di ormoni tiroidei

- Tireotossicosi *factitia* – **Rara**
-

Produzione ectopica di ormoni tiroidei

- Struma ovarico – **Molto rara**
- Carcinoma metastatico della tiroide – **Molto rara**

EZIOLOGIA

Le cause di ipertiroidismo vero e proprio (iperfunzionalità tiroidea) di solito sono:

- Le forme primitive, quindi la patologia tiroidea come il morbo di **Basedow** che è una delle cause più frequenti di ipertiroidismo e anche questa è una patologia autoimmune, oppure delle formazioni nodulari che iperfunzionano. Si può avere un nodulo singolo iperfunzionante, in questo caso si parla di **adenoma di Plummer** oppure di gozzo multinodulare iperfunzionante, e in questo caso il termine corretto è **gozzo multinodulare tossico**.
- Poi, ovviamente, molto raramente, **l'ipertiroidismo centrale** da produzione eccessiva di TSH. È una forma veramente rarissima; è logico che uno ci deve pensare se c'è un quadro di ipertiroidismo di origine centrale quindi ho un aumento del FT3 e del FT4 e un TSH normale o aumentato quindi non soppresso

Le cause di tireotossicosi, oltre a quelle di ipertiroidismo sono:

- **Tireotossicosi distruttiva, tra cui sicuramente la forma più frequente**, che faremo bene e ve la dovete ricordare molto bene, è la **tiroidite subacuta di De Quervain**. Prima conoscevamo questa forma e basta, adesso con le stesse caratteristiche cliniche che poi vedremo esistono tante forme di tiroiditi subacute. La De Quervain è una forma virale quindi è una tiroidite distruttiva che segue una infezione virale delle alte vie respiratorie, ma le tiroiditi subacute possono essere anche da citochine infiammatorie che danno più o meno una stessa cosa, che poi vedremo nella tiroidite De Quervain, e sono legate a infiammazione e questa noi oggi la vediamo moltissimo nei pazienti ricoverati, cioè pazienti che hanno per esempio una polmonite e che vengono ricoverati con un processo infettivo, possono sviluppare una fase di tiroidite subacuta che non ha proprio le caratteristiche della De Quervain. Come vedremo, la tiroidite di De Quervain segue l'infezione delle alte vie respiratorie, è la cosa che la identifica e che ci permette di fare la diagnosi, quindi non hanno questa caratteristica però hanno tutte le caratteristiche cliniche della tiroidite De Quervain. Oggi, mettendo insieme tutti i dati, possiamo dire che esistono in realtà un tappeto di tiroiditi subacute infiammatorie che non sono necessariamente la subacuta di De Quervain.
- *Tireotossicosi factizia*
- *Produzione ectopica di ormoni tiroidei (tumori)*

QUADRO CLINICO

Questi sono i sintomi dell'ipertiroidismo/tireotossicosi.

- Più frequentemente il paziente si sente molto nervoso
- Ha le palpitazioni, la tachicardia
- Intolleranza al caldo
- Dimagrimento
- Sudorazione profusa soprattutto la notte
- Aumento dell'appetito
- Alvo diarroico

Slide

Segni e sintomi dell'ipertiroidismo: Manifestazioni cardiovascolari

Segni e sintomi:

- Tachicardia \Rightarrow cardiopalmo
- Angina pectoris per $\downarrow\downarrow$ riserva coronarica
- \uparrow Gittata sistolica e $\downarrow\downarrow$ tempo di circolo
- \uparrow PA differenziale
- Polso ampio e celere
- Click mesosistolico alla punta
- Scompenso cardiaco ad alta gittata

ECG

- Tachicardia sinusale
- Tachiaritmia sopraventricolare, FA (**fibrillazione atriale**)

Questo è quello che vi dicevo, uno dei motivi per cui c'è una intolleranza al caldo quindi per l'attivazione della termogenesi e c'è dimagrimento è proprio questa eccessiva attivazione del tessuto adiposo bruno. Questa è un PET con FDG banale.

Allora voi considerate che se voi fate una PET con FDG raramente vedete un tessuto adiposo bruno perché deve essere attivato dal freddo; quindi, nella PET normale, quella standard, il paziente non viene esposto eccessivamente al freddo per poter attivare il tessuto adiposo bruno.

L'unico motivo per cui si può vedere un tessuto adiposo bruno con una PET normale è quando c'è una iperfunzionalità tiroidea o c'è un soggetto particolarmente magro che ha una magrezza costituzionale dove strutturalmente c'è una iperattivazione del bruno oppure se c'è un problema di iperfunzionalità tiroidea.

L'effetto che ha l'ipertiroidismo sulla parte cardiovascolare può portare a una situazione di fibrillazione o flutter atriale che può essere il motivo per cui il paziente scopre di avere l'ipertiroidismo o tireotossicosi. Uno dei motivi per cui ci chiamano più spesso dal pronto

soccorso è perché c'è una diagnosi di tireotossicosi in un paziente di solito giovane con incontro per una fibrillazione atriale o fibrillo-flutter o flutter atriale.

Slide

Resistenza agli ormoni tiroidei

- **Generalizzata** in cui i pazienti sono **eu-ipotiroidei**
- **Isolata ipofisaria** in cui i pazienti sono **ipertiroidei**
- **Periferica** in cui i pazienti sono **ipotiroidei**

Laboratoristicamente sono presenti

fT3 ed fT4 elevati con TSH normale oppure aumentato

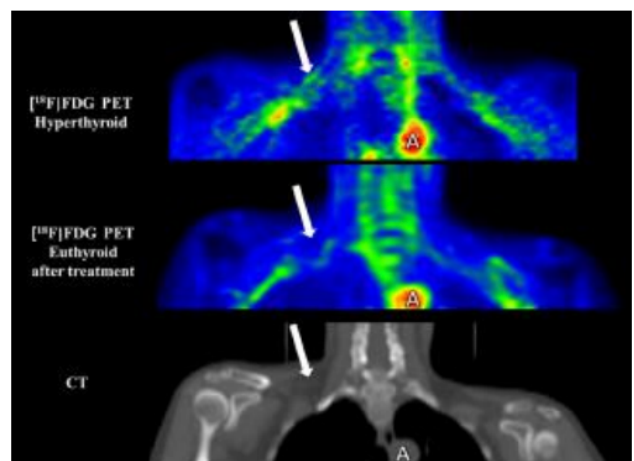
Diagnosi differenziale con tumori ipofisari secernenti TSH:

➤ **Test di stimolo con TRH** (*aumento TSH nella resistenza, mentre nei tumori NO*)

TSHoma e RESISTENZA AGLI ORMONI TIROIDEI

Veramente due parole sulle forme centrali, sui tumori secernenti TSH. Sono entità rarissime, è logico che nel caso ci troviamo di fronte a un profilo ormonale che non ci spiega un'iperfunzionalità o una tireotossicosi periferica e quindi troviamo fT4 e fT3 aumentato e il TSH alto, è logico che dobbiamo pensare a un paziente che può avere una stimolazione centrale.

È logico che fare una risonanza e trovare un adenoma non mi dà la certezza che quell'adenoma produca TSH, potrebbe essere un macroadenoma con magari una situazione in cui il paziente ha una resistenza congenita agli ormoni tiroidei perché questa stessa realtà la trovo nella resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei in cui c'è un difetto recettoriale sia ipotalamo-ipofisario che periferico per cui non c'è il feedback perché i recettori centrali non funzionano bene, non c'è un'attività periferica perché i recettori degli organi bersaglio non funzionano bene il paziente quindi avrà un TSH, un fT4 e fT3 alto e avere in realtà non un TSHoma, ma una resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei.



Secondo voi, dal punto di vista clinico in un paziente con un TSHoma rispetto a un paziente con resistenza generalizzata che differenza c'è? In un TSHoma il pz presenterà un quadro clinico tipico di ipertiroidismo. Se invece ho una resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei il quadro clinico sarà da ipotiroidismo.

Quindi sono pazienti che hanno un profilo ormonale uguale ma una sintomatologia completamente diversa: da un lato avrò nel TSHoma ipertiroidismo, sintomi di eccesso, dall'altro sintomi da difetto.

Anche i marcatori saranno alterati in modo diverso: il colesterolo, i CPK sono alti nella resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei, quindi tutto quello che abbiamo visto in un quadro da ipotiroidismo, mentre dall'altra parte un quadro di iperfunzionalità. Complica un po' la situazione il fatto che la resistenza può essere anche parziale, può essere centrale e non periferica o può essere periferica e non centrale. Quindi sia il profilo biochimico della funzione di tiroidea che la sintomatologia dei pazienti sono molto diversi.

Che strumenti abbiamo? Se noi facendo una risonanza ci troviamo questo quadro, troviamo una macroadenoma ma non siamo convinti che il paziente abbia realmente un TSHoma, cosa abbiamo a disposizione per fare diagnosi differenziale?

Il test da stimolo col TRH. Se abbiamo proprio un dubbio facciamo questo TRH test che riesce a fare diagnosi differenziale tra il TSHoma e la resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei.

Un TSHoma ha una risposta che rimane al di sotto del 50%. È un test che noi usiamo pochissimo perché la maggioranza delle tireotossicosi sono periferiche non capita quasi mai però in qualche caso ce l'abbiamo avuto. Sicuramente quando ci si trova davanti a un quadro non da ipertiroidismo o tireotossicosi periferica, quindi un TSH aumentato e un fT4 aumentato, dobbiamo pensare che quel paziente possa avere un TSHoma o una resistenza agli ormoni tiroidei.

TEST TRH test

- Diagnosi del TSHoma (dd da resistenza ormoni tiroidei)
- Si somministra 1 fiala di TRH da 200mcg; prelievi ai tempi 0', 20min, 40min, 60min e 120min
- Nel soggetto non affetto da TSHoma si ottiene un incremento del TSH >50%;
 - < 40anni: di 5-6mU/L
 - > 40 anni: di 2-3.5mU/L

Il mancato aumento del TSH dopo TRH suggerisce la presenza di un TSHoma.