

Lezione 8: Tiroide

Prof. Stefania Catalano – 26/10/2023- Autori: Galluccio, Fazari - Revisionatori: Galluccio, Fazari

VALUTAZIONE DI LABORATORIO NELLE ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA

Prima di trattare in modo più dettagliato gli esami di laboratorio che vengono utilizzati nella diagnosi e nel monitoraggio delle patologie tiroidee, è bene fare un breve cenno sull'anatomia e sulla fisiologia della ghiandola tiroidea.

La tiroide è una ghiandola endocrina localizzata alla base del collo, al davanti della laringe e della trachea di cui ne segue anche i movimenti di deglutizione. La ghiandola tiroidea deriva dal dotto tireoglosso, man mano che prosegue verso il basso diviene bilobata ed infine si deposita alla base del collo; in presenza di alcune anomalie può rimanere alla base della lingua e, dunque, si possono avere alcune forme di *ectopia tiroidea*. La tiroide assume una forma peculiare, detta “forma a farfalla”; consta, infatti, di due lobi uniti da una bretella centrale che prende il nome di istmo.

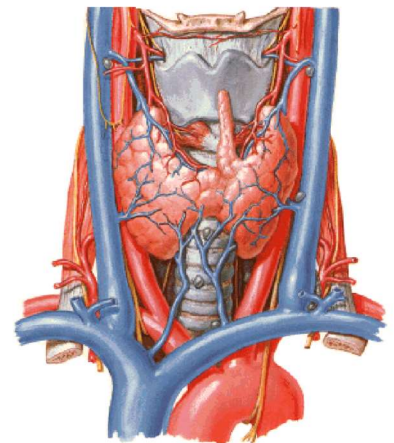
Si tratta di una ghiandola tipicamente vascolarizzata, ricoperta da una lamina connettivale che aderisce alla trachea e alla laringe e che le permette di seguire i movimenti della deglutizione.

Da un punto di vista microscopico, la ghiandola tiroidea, è costituita da un insieme di follicoli. Il follicolo tiroideo si costituisce di una struttura tondeggianti formata da un singolo strato di cellule follicolari (**tireociti**) che racchiude all'interno una sostanza gelatinosa denominata **colloide** che contiene al suo interno una glicoproteina (**tireoglobulina**) dove avviene la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei. Queste cellule follicolari presentano una netta polarità:

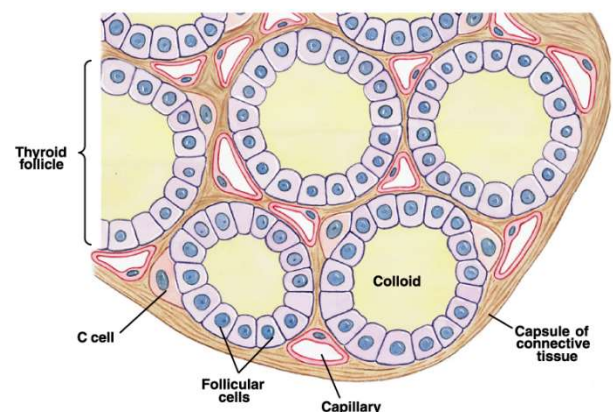
- **Polo basale** → delimita il follicolo.
- **Polo apicale** → è a diretto contatto con la colloide, sono inoltre presenti dei microvilli a livello delle cellule follicolari che si aggettano verso la colloide.

Le cellule follicolari sono le cellule principali della ghiandola tiroidea e, che nel loro insieme formano i follicoli tiroidei, i quali racchiudono la colloide.

All'interno della ghiandola tiroidea, tuttavia, sono anche presenti altre *cellule endocrine sparse* (fanno parte del cosiddetto *sistema endocrino diffuso*), dette: **cellule parafollicolari** (cellule c o cellule chiare). Tali cellule, non costituiscono il follicolo bensì si collocano tra i follicoli; queste cellule non intervengono nella sintesi degli ormoni tiroidei ma, producono un altro ormone: la **calcitonina** (insieme al paratormone e alla vitamina D è importante per il metabolismo calcio-



Section of thyroid gland



fosforo).

Essendo ubicate nella ghiandola tiroide, da queste cellule parafollicolari può originare una tipologia di tumori tiroidei, ossia il *tumore midollare*.

Tra l'interfaccia apicale della cellula follicolare e la colloide avviene la sintesi degli ormoni tiroidei, i quali sono:

- **T3** → **triiodotironina**
- **T4** → **tiroxina** o **tetraiodotironina**

Sono entrambi dei composti iodati ciò vuol dire che lo iodio è l'elemento essenziale per la sintesi degli ormoni tiroidei; la tiroxina e la triiodotironina sono rispettivamente composti tetra- e tri- iodati. Lo iodio, fondamentale per la sintesi di ormoni tiroidei e per la normale funzionalità della tiroide, deve essere introdotto nell'organismo con la dieta (*alimenti vegetali, alimenti animali*). Una piccola quota è inalata con l'*atmosfera* ma, la quantità di iodio introdotta con la sola atmosfera è insufficiente, perciò, è necessario introdurre l'elemento con la dieta.

Nel corso degli anni, con lo scioglimento dei ghiacciai, lo iodio è stato dilaniato dai terreni e di conseguenza si è concentrato nelle acque di laghi, fiumi e mari. Perciò il prodotto alimentare a più alto contenuto di iodio è rappresentato dal pesce. Gli alimenti vegetali e quelli animali sono più scarsamente ricchi di iodio, in quanto si nutrono di terreno povero di iodio. Per assicurare un apporto ottimale, giornaliero, di iodio è stato introdotto il sale iodato.

METABOLISMO DELLO IODIO

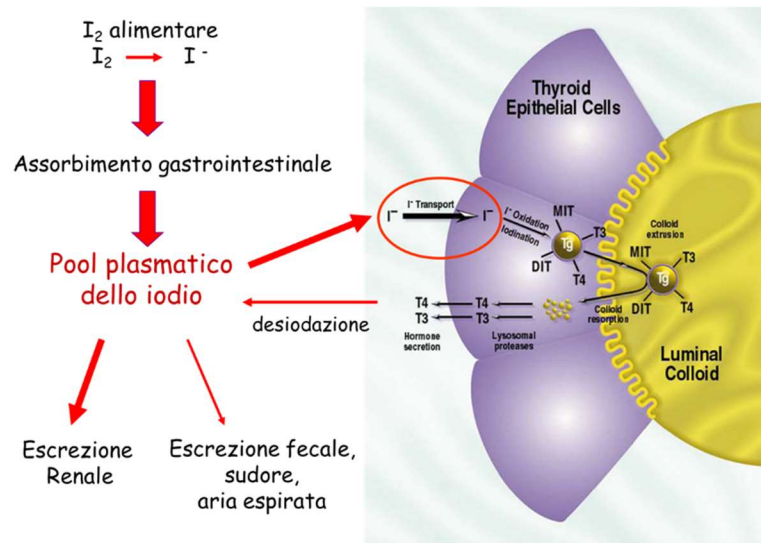
Lo iodio entra nel nostro organismo con la dieta (iodio *alimentare*), viene ridotto a ioduro e viene assorbito nel tratto gastroenterico. Una volta assorbito entra a far parte del pool plasmatico dello iodio. Lo iodio abbandona questa via attraverso due meccanismi principali:

1. Viene trasportato a livello delle cellule follicolari, dove penetra all'interno di quest'ultime e va a sintetizzare gli ormoni tiroidei.

Ioduria (quantità di iodio nelle urine) = indice indiretto dell'apporto di questo elemento tramite dieta.

2. Ciò che non è usato per la sintesi degli ormoni tiroidei viene escreto con le urine; solo una piccola quantità di iodio può essere escreta tramite feci, sudore e aria espirata.

Il trasporto dello iodio avviene a livello del polo basale attraverso un trasporto attivo mediato da un trasportatore di membrana chiamato **NIS** (*sodium iodide symporter*). Attraverso questo trasporto attivo, lo iodio viene trasportato all'interno della cellula follicolare; giunge a livello del polo apicale e a livello dell'interfaccia tra il polo apicale e la colloide, sui residui tirosinici della tireoglobulina, avviene la sintesi degli ormoni tiroidei.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito dei precisi cut-off per il fabbisogno giornaliero minimo di iodio da assimilare con la dieta, che varia a seconda dell'età e in caso di gravidanza o allattamento:

	<i>Apporto Iodico Raccomandato (g/die)</i>
Adulto	150
Gravidanza	250
Allattamento	250
Bambini < 7 anni	90
Bambini tra 7 e 12 anni	120

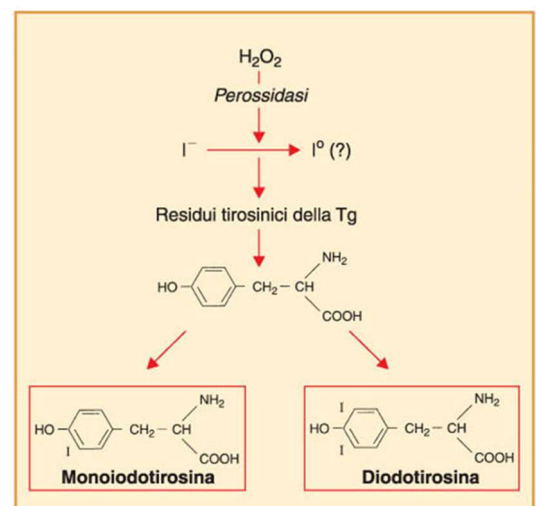
SINTESI ORMONI TIOIDEI

Per sintetizzare gli ormoni tiroidei sono necessari:

- **Residui tirosinici della tireoglobulina** → la tirosina è messa a disposizione dalla tireoglobulina (glicoproteina immagazzinata nella colloide).
- **Iodio** → concentrato nel tireocita (cellula follicolare) grazie a un meccanismo di trasporto di membrana specifico, mediato dal NIS.
- **Tireoperossidasi o TPO** → enzima catalizzatore essenziale per l'organificazione dello iodio sui residui tirosinici della Tg (tireoglobulina).

La prima tappa della sintesi degli ormoni tiroidei è quella dell'**organificazione dello iodio sui residui tirosinici della Tg**. In particolare, lo ioduro, presente a livello della cellula follicolare, viene ossidato in presenza di *tireoperossidasi* e dell' H_2O_2 :

- Vengono sostituiti gli atomi di idrogeno presenti sui residui tirosinici della tireoglobulina. In particolare, potranno essere sostituiti uno o due atomi, con conseguente formazione dei precursori degli ormoni tiroidei:
 - **Monoiodotirosina (MIT)** → è presente una molecola di iodio
 - **Diiodotirosina (DIT)** → sono presenti due molecole di iodio



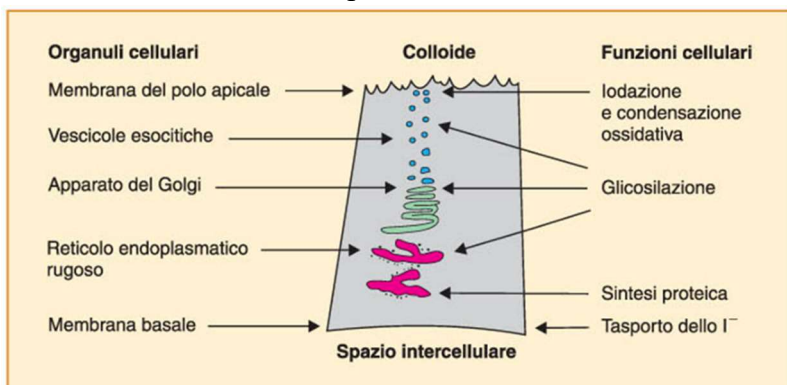
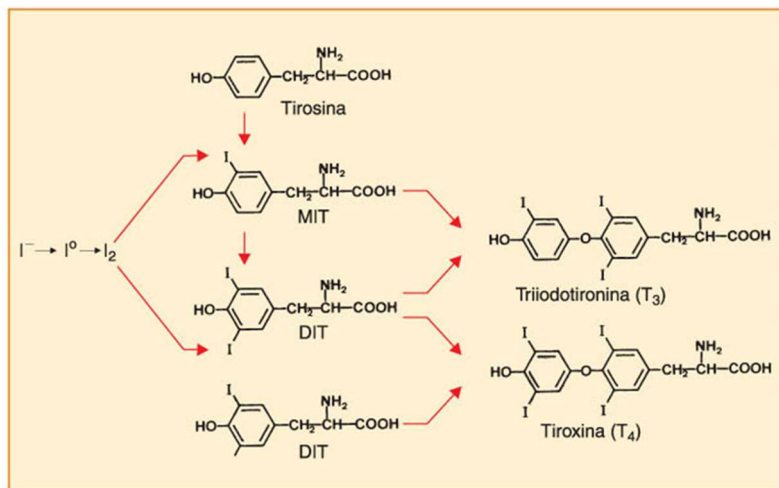
Una volta formati i precursori avviene la seconda fase, **fase dell'accoppiamento**: consiste, nell'unione di;

- Una molecola di monoiodotirosina con una molecola di diiodotirosina → **T3**
- Due molecole di diiodotirosina → **T4**

Tutte le tappe della sintesi degli ormoni tiroidei sono catalizzate dalla *tireoperossidasi* (TPO) e sono anche governate da un ormone secreto dall'adenoipofisi chiamato **TSH** (*ormone tireostimolante*). Quest'ultimo ormone agisce esclusivamente sulle cellule follicolari della tiroide governando la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei; regola anche l'espressione genica del NIS e il trofismo della ghiandola tiroidea (ha perciò come tessuto target esclusivamente la tiroide).

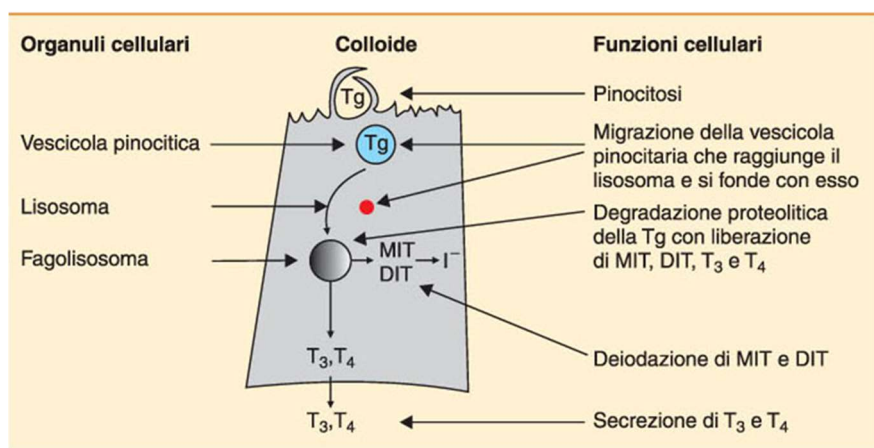
La sintesi degli ormoni tiroidei avviene sui residui tirosinici della **tireoglobulina**, glicoproteina sintetizzata dalle cellule follicolari e contenuta nella colloide.

La sintesi della tireoglobulina avviene nel RE; viene glicosilata nell'apparato del Golgi e, poi, sotto forma di vescicole esocitiche migra verso il polo apicale della cellula follicolare. Infine, è conservata all'interno del follicolo, in particolare nella colloide.



sintesi ormonale

Come avviene la secrezione degli ormoni tiroidei?



secrezione ormonale

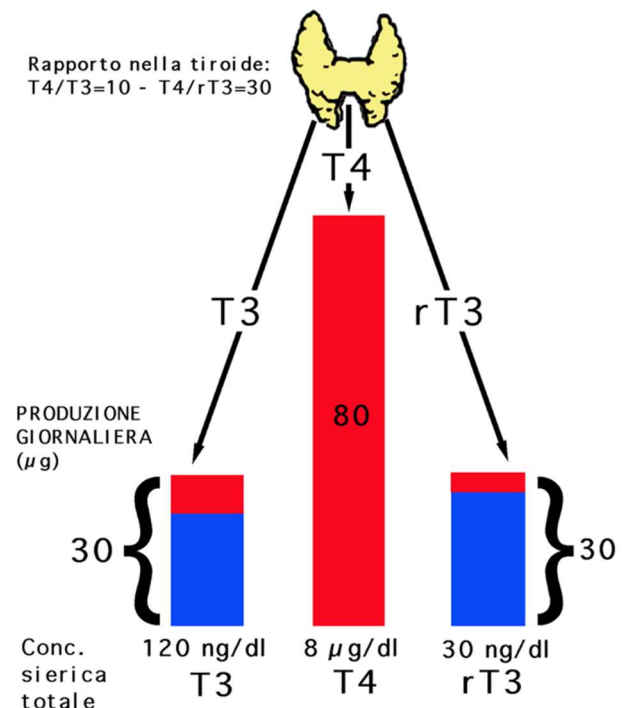
A livello del polo apicale delle cellule follicolari si sviluppa la **vescicola pinocitica**; ossia, i microvilli inglobano una piccola quantità di colloide (presente all'interno del lume follicolare, attraverso un processo di *pinocitosi*). La vescicola pinocitica migra e raggiunge il **lisosoma**, dove si fonderà con quest'ultimo per formare il **fagolisosoma**; qui, avviene la degradazione proteolitica della tireoglobulina con liberazione degli ormoni tiroidei, i quali vengono veicolati e immessi nel torrente ematico attraverso cui raggiungono i tessuti target.

Insieme alla liberazione degli ormoni tiroidei, si liberano anche i precursori degli ormoni tiroidei; lo iodio viene poi recuperato da questi precursori al fine di utilizzarlo per la sintesi di nuovi ormoni tiroidei.

La ghiandola tiroide secerne prevalentemente T4, solo una piccola percentuale di T3 proviene direttamente dalla ghiandola tiroidea.

La maggior parte di T3 si forma a livello periferico in seguito alla trasformazione di T4 in T3, ad opera dell'enzima **5'-Deiodasi** (processo di deiodazione); tale enzima rimuove un atomo di iodio dalla tiroxina dando origine alla triiodotironina. Oltre tutto, la T3 è l'ormone metabolicamente più attivo in quanto è da 7 a 8 volte più potente della T4.

Dalla trasformazione di T4 si ha la formazione di un ulteriore composto, ossia la **triiodotironina reverse** (*rT3*); avviene, ossia, la deiodazione dell'anello interno dei residui tirosinici della tireoglobulina (ha però scarso significato nell'individuo adulto).



Gli ormoni tiroidei, una volta passati in circolo, vengono veicolati ai tessuti target (non esiste organo o sistema che non subisce effetto degli ormoni tiroidei, tanto che l'assenza di tali ormoni è una condizione incompatibile alla vita) da alcune proteine plasmatiche, tra cui:

- **Globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG)** → presenta un'alta affinità per gli ormoni tiroidei riesce, perciò, a legare una grande quantità di ormoni tiroidei pari al 70% di T3 e al 70% di T4.
- **Prealbumina (TBPA)** → veicola una quantità di ormoni tiroidei pari al 5% di T3 e al 20% di T4.
- **Albumina** → pur presentano un'affinità nettamente più bassa della TBG, ma avendo una concentrazione plasmatica superiore a quest'ultima, riesce a veicolare circa il 25% di T3 e il 10% di T4.

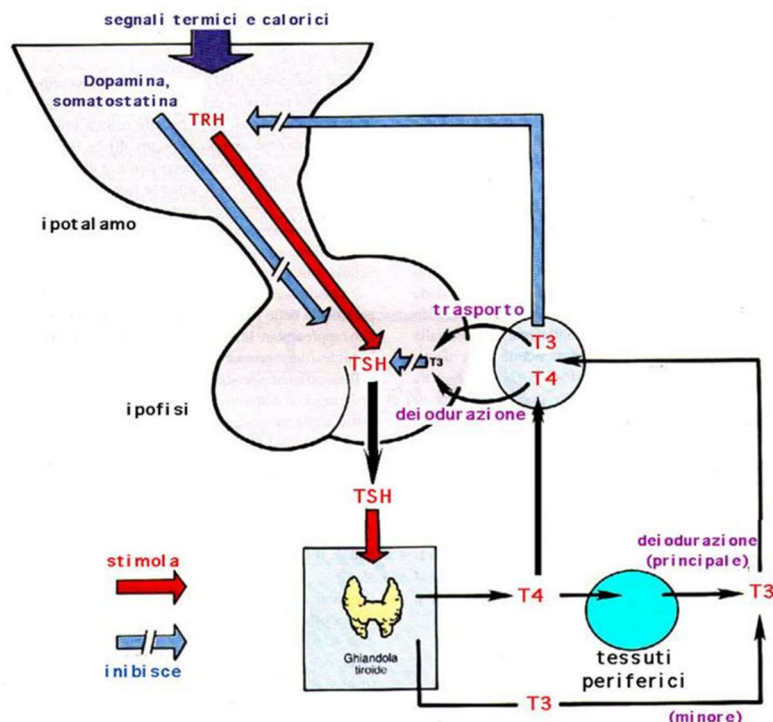
T3 e T4 rappresentano gli ormoni tiroidei totali ma, la parte di ormone che poi si lega al recettore (nel caso degli ormoni tiroidei sono dei *recettori nucleari*) a livello dei tessuti target e che è poi responsabile degli effetti biologici degli ormoni tiroidei, è legata alla cosiddetta **frazione libera degli ormoni tiroidei (FT4 e FT3)**.

La frazione libera degli ormoni tiroidei, pur rappresentando una percentuale bassissima (FT4 = 0.05%, FT3 = 0.3%), è la responsabile degli effetti biologici (infatti si dosano FT3 e FT4, piuttosto che T3 e T4 totali, per valutare la funzionalità tiroidea).

La funzionalità della ghiandola tiroidea, come di molte altre ghiandole endocrine (es. ghiandole surrenali, gonadi), è sotto controllo dell'**asse ipotalamo-ipofisi**.

Per garantire una normale funzionalità della ghiandola tiroidea, oltre che l'integrità della stessa ghiandola, è necessaria anche l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi (un'alterazione a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi comporta una alterazione della ghiandola tiroidea).

L'ipofisi è una piccola ghiandola endocrina localizzata nella sella turcica (depressione dell'osso sfenoide), consta di due parti: adenoipofisi e neuroipofisi, è di nostro interesse l'adenoipofisi. L'ipofisi è connessa direttamente all'ipotalamo attraverso il *peduncolo ipofisario*; a livello dell'ipotalamo risiedono alcuni ormoni che liberano determinati fattori il cui ruolo è quello di controllare direttamente la secrezione degli ormoni secreti dall'adenoipofisi.



Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide: a livello dell'ipotalamo è rilasciato il fattore **TRH** (ormone di rilascio del TSH); il TRH, attraverso il sistema vasale presente a livello del peduncolo ipofisario, è condotto a livello della ghiandola tiroidea. Qui, il TRH, stimola in modo specifico la secrezione del TSH.

Il TSH passa in circolo e si lega ai suoi recettori ubicati esclusivamente sulle cellule follicolari della ghiandola tiroidea (unico suo tessuto target). Dunque, il TSH controlla tutte le tappe relative alla sintesi degli ormoni tiroidei, a partire dall'espressione del NIS sino all'organificazione e all'accoppiamento degli ormoni tiroidei. Regola infine, anche, la secrezione degli ormoni tiroidei.

Gli ormoni tiroidei, oltre che agire sui tessuti target, con un **meccanismo a feedback negativo retroattivo** ritornano a livello ipofisario inibendo la secrezione di TSH e, a livello dell'ipotalamo, inibiscono il rilascio di TRH.

Questo meccanismo a feedback negativo permette di mantenere le concentrazioni degli ormoni tiroidei nella norma rispetto alle condizioni fisiologiche del momento; se non fosse presente questo meccanismo, si avrebbe una costante stimolazione della ghiandola tiroidea che sfocerebbe in ipertiroidismo.

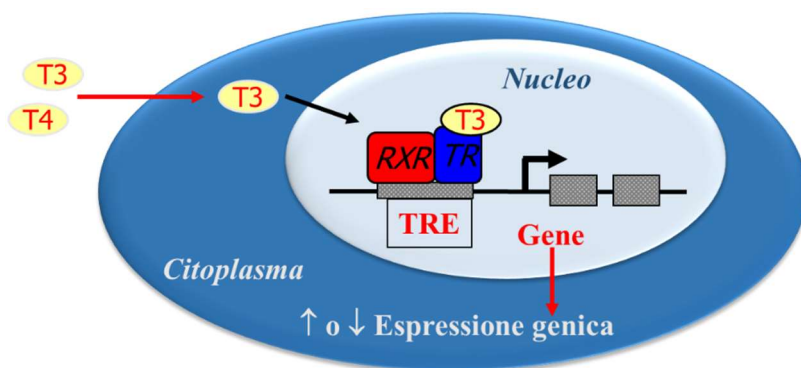
Quando si altera questo meccanismo di controllo compaiono le patologie che caratterizzano la iperfunzione o la ipofunzione della ghiandola tiroidea.

In condizione di ipertiroidismo si osserva TSH basso (addirittura soppresso per meccanismo di compenso) e, appunto, ormoni tiroidei in concentrazioni elevate.

I recettori nucleari, di interesse degli ormoni tiroidei, si comportano come fattori trascrizionali; vanno, perciò, a legare sequenze specifiche presenti sui geni promotori regolando l'espressione genica di quel determinato gene.

T4 e T3, quindi, oltrepassano liberamente il doppio strato fosfolipidico della membrana (soprattutto T3 perché metabolicamente più attiva) e si legano ai recettori degli ormoni tiroidei.

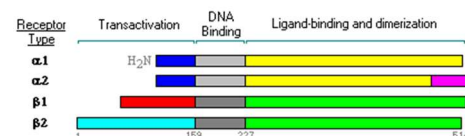
Il recettore dell'ormone tiroideo in genere eterodimerizza con un altro recettore, ossia RXR, e va a legare le sequenze specifiche presenti sui geni promotori (TRE); in tal modo viene aumentata o inibita l'espressione genica.



Dei recettori tiroidei si conoscono due isoforme:

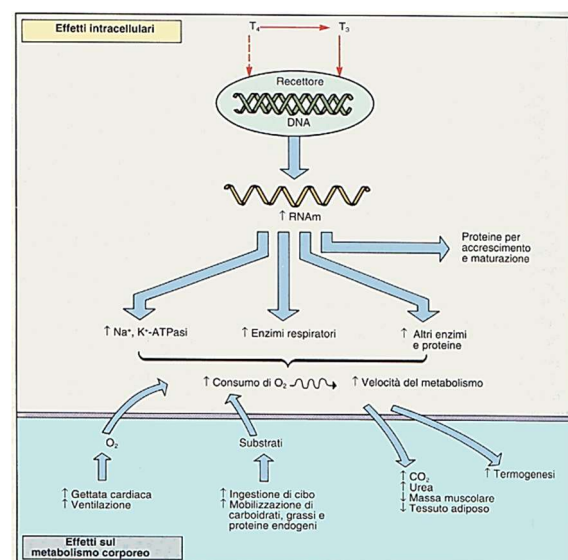
1. **TR α** codificato dal cromosoma 17
2. **TR β** codificato dal cromosoma 3

Questi due recettori vanno incontro a splicing alternativi, formando a loro volta ulteriori isoforme: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\beta 2$.



Presentano la classica struttura dei recettori nucleari, composta da tre porzioni:

- Porzione ammino-terminale, della *Transactivation*.
- Porzione centrale, della *DNA Binding domain*, che si lega ai Thyroid responsive elements (TRE) nella regione promotrice.
- Porzione del *Ligand-binding and dimerization*, che lega in maniera specifica il ligando.



EFFETTI BIOLOGICI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Dagli effetti biologici è possibile comprendere i sintomi dell'iper e dell'ipotiroidismo.

Non c'è tessuto o organo che non risenta degli effetti degli ormoni tiroidei, poiché i recettori si trovano ovunque.

- **Crescita e maturazione tissutale:** Insieme al GH (ormone della crescita) e agli ormoni sessuali (testosterone nell'uomo ed estradiolo nella donna) contribuiscono alla normale crescita ossea. Fondamentale per lo sviluppo del SNC nella vita fetale (**cretinismo**, ovvero un deficit intellettuale totale), è importante che ci sia un'adeguata secrezione di ormoni tiroidei durante la gravidanza. Dopo la nascita contribuisce allo sviluppo del SNC e del sistema scheletrico (cretinismo o

ipoevolutismo, ovvero un arresto della crescita staturale prima che avvenga la saldatura delle cartilagini epifisarie).

Il cretinismo è una patologia irreversibile, per questo motivo è fondamentale, nonché obbligatorio, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito, che viene effettuato in terza giornata tramite prelievo capillare effettuato sul tallone.

Nell'ipotiroidismo congenito il TSH risulterà elevato poiché viene meno l'effetto a feedback negativo da parte di T3 e T4.

- **Effetti metabolici:** Gli ormoni tiroidei aumentano il metabolismo basale, incrementando il consumo di ossigeno e la produzione di calore.
L'effetto termogenico si estrinseca tramite l'espressione delle proteine disaccoppianti mitocondriali; in caso di ipertiroidismo si ha intolleranza al caldo, mentre nel caso di ipotiroidismo si ha intolleranza al freddo.
Stimolano la sintesi proteica, gluconeogenesi, glicogenolisi, promuovono l'utilizzazione del glucosio; favoriscono sintesi, mobilizzazione e catabolismo del colesterolo. Hanno un effetto anabolico a concentrazioni fisiologiche e catabolico a concentrazioni elevate.
- **Sistema cardiovascolare:** Regolano la frequenza e la contrattilità cardiaca; ossia, hanno effetto inotropo e cronotropo positivo. Infatti, in caso di ipertiroidismo si possono avere tachicardia ed extrasistole, che possono sfociare in fibrillazioni atriali ed aritmie.

ALTRI EFFETTI

- ❖ Aumentano la motilità intestinale: in caso di ipertiroidismo si avrà un aumento della frequenza dell'alvo (diarrea), mentre nel caso di ipotiroidismo si avrà stipsi.
- ❖ Favoriscono l'assorbimento della vitamina B12 e del ferro.
- ❖ Aumentano la sintesi di eritropoietina.
- ❖ Aumentano il flusso renale e la filtrazione glomerulare.
- ❖ Regolano il trofismo della cute e degli annessi.
- ❖ Stimolano la produzione endogena di altri ormoni (GH) ed hanno un ruolo permissivo sulle funzioni riproduttive (sia nel caso di iper che di ipotiroidismo).

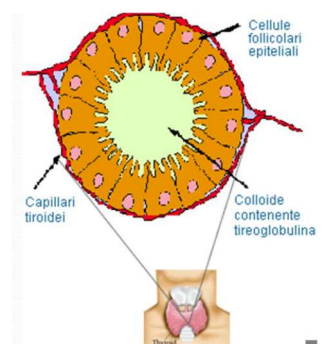
Le tireopatie rappresentano le malattie endocrine più frequenti, soprattutto nel sesso femminile (questo vale per tutte le patologie della tiroide).

La maggior parte delle patologie che interessano le ghiandole endocrine si manifestano solitamente con una condizione di iper o ipofunzione.

Le tireopatie, come detto in precedenza, rappresentano le malattie endocrine più frequenti, proprio per questo gli ormoni tiroidei sono i più dosati nei laboratori di patologia clinica, insieme agli esami per il diabete.

Le alterazioni della tiroide possono decorrere con:

- *Ipertiroidismo*
- *Ipotiroidismo*



- *Eutiroidismo* → patologie che interessano la ghiandola tiroidea, ma che decorrono con una normale funzionalità della ghiandola, ad esempio i tumori tiroidei, i noduli tiroidei (frequentissimi nella popolazione italiana).

IPERTIROIDISMO

Condizione clinica conseguente ad un eccesso di ormoni tiroidei in circolo.

Le prime tre condizioni (Morbo di Basedow, Gozzo multinodulare tossico, Adenoma tossico) sono le più frequenti e rappresentano la quasi totalità delle cause di ipertiroidismo (>90%):

- **Morbo di Basedow** (denominato anche **Morbo di Graves** o **Gozzo tossico diffuso**): patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH. Nella maggior parte delle patologie autoimmunitarie, gli autoanticorpi portano alla distruzione della ghiandola; mentre, nel morbo di Basedow gli anticorpi si definiscono “tireostimolanti”, poiché si legano al recettore del TSH (al posto del TSH stesso) e hanno un’azione iperstimolante, creando una continua sintesi e secrezione di ormoni tiroidei.
Il morbo di Basedow è frequente per lo più nel sesso femminile, in particolare dopo i 40 anni.
- **Gozzo multinodulare tossico**: tende a presentarsi nei soggetti un po’ più anziani. Solitamente si tratta di un gozzo di vecchia data, che presenta diversi noduli. Alcuni di questi noduli assumono un’autonomia funzionale, ovvero non sono più influenzati dall’asse ipotalamo-ipofisi e secernono autonomamente ormoni tiroidei, determinando ipertiroidismo.
- **Adenoma tossico**: nodulo singolo benigno, localizzato a livello della ghiandola tiroidea. Secerne in maniera autonoma ormoni tiroidei non rispondendo all’influenza dell’asse ipotalamo-ipofisi, inducendo un quadro ipertiroidismo.

Tali prime tre condizioni sono la forma di ipertiroidismo più comune, le successive sono quadri più rari.

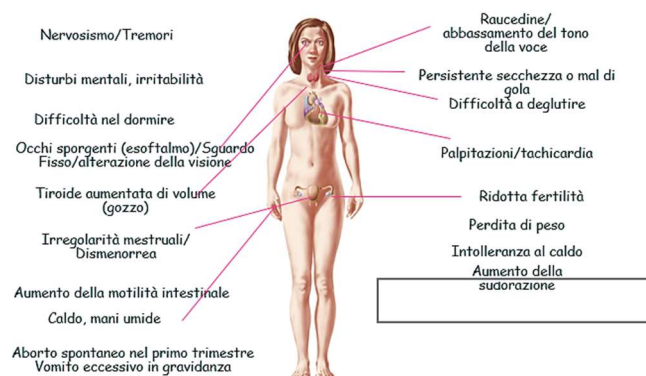
- **Ipertiroidismo da iodio**: in questi casi vengono assunte quantità eccessive di iodio (raro).
- **Inappropriata secrezione di TSH**: condizione abbastanza rara, legata a condizioni quali adenoma TSH secernente, ovvero un adenoma ipofisario che secerne TSH in maniera autonoma. La continua secrezione del TSH non risente della regolazione a feedback negativo degli ormoni tiroidei, inducendo ipertiroidismo secondario.
- **Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei**: gli ormoni tiroidei non possono esercitare il meccanismo a feedback negativo sul TSH, in questo modo l’azione del TSH non viene bloccata e si ha un’iperfunzione della ghiandola con conseguente ipertiroidismo.

Le patologie sopra elencate (evidenziate in grassetto) sono condizioni di ipertiroidismo legate ad un’iperfunzione della ghiandola. Si possono però avere condizioni di ipertiroidismo chiamate

“**Tireotossicosi**”, in cui si registra un aumento degli ormoni tiroidei in circolo, ma non si ha iperfunzione della ghiandola.

- *Tireotossicosi iatrogena*: eccessiva somministrazione di ormoni tiroidei dall'esterno per motivi terapeutici (es. somministrazione della tiroxina).
- *Tireotossicosi factitia*: La tireotossicosi factitia è una condizione di ipertiroidismo causata da un'ingestione eccessiva, voluta o accidentale, di ormone tiroideo. Gli ormoni tiroidei vengono spesso assunti impropriamente per far aumentare la perdita di peso.
- *Tiroidite (subacuta, silente, postpartum)*: processo infiammatorio che interessa la ghiandola tiroidea. Alcune forme di tiroiditi causano la distruzione dei follicoli con dismissione in circolo degli ormoni tiroidei, determinando un ipertiroidismo transitorio.
- *Forme rare (struma ovarico, carcinoma metastatico della tiroide, mole idatiforme)*: produzione ectopica di ormoni tiroidei da parte di tessuti che normalmente non dovrebbero produrli.

SEGNI E SINTOMI DELL'IPERTIROIDISMO



Si possono avere quadri estremamente variabili dipendenti dall'entità dell'ipertiroidismo e dall'età del soggetto.

Anche in soggetti della stessa età il quadro può essere molto variabile, in alcuni casi possono essere dominanti gli effetti cardiovascolari, in altri quelli cerebrali ecc.

Sono sintomi principali:

- ~ **Dimagrimento**: i soggetti riferiscono un calo ponderale importante nonostante il comportamento dietetico rimanga immutato, causato da alterazioni a livello del metabolismo basale.
- ~ **Intolleranza al caldo**: il soggetto ha spesso le mani sudate e umide.
- ~ **Nervosismo/insonnia/agitazione/alterazione della concentrazione**: alcune forme di ipertiroidismo vengono scambiate per esaurimenti nervosi a causa dei sintomi simili.
- ~ **Disturbi cardiovascolari**: tachicardia, extrasistole, fibrillazione atriale (soprattutto nei soggetti anziani, infatti nel percorso diagnostico della fibrillazione atriale o di altre forme di aritmie vengono dosati gli ormoni tiroidei).

- ~ **Aumento motilità intestinale:** disturbi dell'alvo, come diarrea.
- ~ **Disturbi della fertilità:** amenorrea nella donna.
- ~ **Sguardo sbarrato:** alterazione tipica dei soggetti con ipertiroidismo. Nel Morbo di Basedow, in particolare, si ha l'*oftalmopatia Basedowiana*, con protrusione dei globi oculari dovuta alla presenza del processo infiammatorio autoimmune che riguarda la porzione retro-orbitaria (non si manifesta in tutti i soggetti col Morbo di Basedow).
- ~ **Aumento del volume della ghiandola tiroidea:** ad esempio nel caso di Gozzo.

IPOTIROIDISMO

Condizione clinica conseguente ad una diminuzione in circolo degli ormoni tiroidei.

1. **IPOTIROIDISMO PRIMARIO:** l'alterazione riguarda direttamente la ghiandola tiroidea. Rappresenta oltre il 90% delle forme di ipotiroidismo e si divide in:

→ Congenito: presente fin dalla nascita. Cause:

- agenesia tiroidea
- disgenesia tiroidea
- ectopia tiroidea
- difetti ormonogenesi

→ Acquisito:

- ***Tiroidite cronica linfocitaria autoimmune (o di Hashimoto)***: di natura autoimmune, caratterizzata dalla formazione di anticorpi diretti contro la perossidasi e la tireoglobulina. Questo comporta una condizione cronica che può determinare la distruzione completa della ghiandola tiroidea e un quadro di ipotiroidismo. L'insorgenza della malattia è caratterizzata da un quadro di tireotossicosi, in quanto il processo infiammatorio distrugge i follicoli e determina una liberazione degli ormoni che causa ipertiroidismo transitorio. Successivamente la patologia può rimanere in un quadro di eutiroidismo per molti anni, con una funzionalità della ghiandola tiroidea perfettamente nella norma. Infine, si giunge ad un quadro di ipotiroidismo.
- ***Ablazione tessuto tiroideo (tiroidectomia, radioterapia metabolica)***: nel caso di rimozione ormoni. La radioterapia metabolica consiste nella somministrazione di radioiodio che viene captato dalle cellule tiroidee, determinandone la distruzione. Questo trattamento viene indicato in alcune forme di ipertiroidismo (Morbo di Basedow o gozzo multinodulare tossico).
- ***Carenza di iodio***: è il costituente fondamentale degli ormoni tiroidei. Non introducendo Iodio con la dieta si va incontro ad ipotiroidismo; in passato era la condizione più frequente, ora invece è molto rara.
- ***Farmaci*** (tireostatici, litio, composti iodati).
- ***Tiroidite subacuta (transitorio)***.

2. **IPOTIROIDISMO SECONDARIO:** la condizione patologica risiede a livello dell'asse dell'ipofisi.

Riguarda qualunque situazione che può portare ad un'alterazione morfologica o funzionale dell'ipofisi.

Nel caso di ipotiroidismo secondario si ha il valore del TSH BASSO (anche ormoni tiroidei bassi).

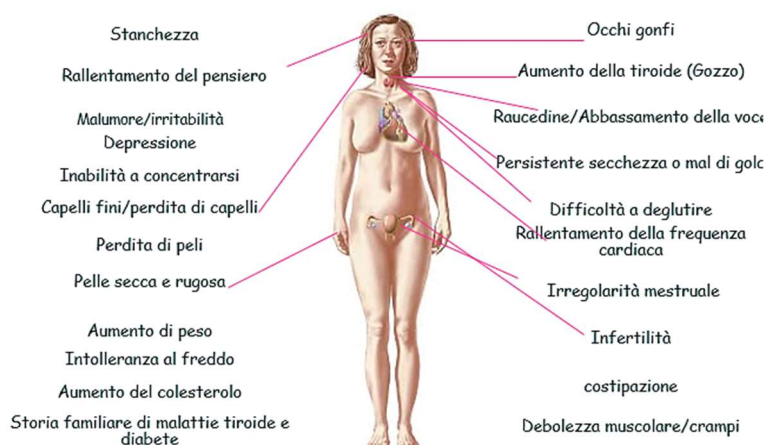
Cause: Ipopituitarismo da adenoma ipofisario, terapia ablativa ipofisaria, distruzione ipofisaria, trauma cranico, intervento chirurgico.

3. **IPOTIROIDISMO TERZIARIO:** la condizione patologica risiede a livello dell'asse ipotalamico (molto rara). Se il TRH è basso, lo sarà anche il TSH e di conseguenza anche gli ormoni tiroidei.

Causa: Disfunzione ipotalamica (raro).

4. **RESISTENZA PERIFERICA AGLI ORMONI TIROIDEI:** resistenza generalizzata dei recettori agli ormoni tiroidei; Questi vengono normalmente prodotti ma non utilizzati. (forma rarissima)

SEGNI E SINTOMI DELL'IPERTIROIDISMO



Il soggetto con ipotiroidismo avrà difficoltà nella concentrazione, nell'apprendimento, sonnolenza, torpore, profonda astenia, stanchezza, aumento del peso corporeo, cute più secca, alterazione della cute e degli annessi, perdita di capelli, peristalsi ridotta e quindi stipsi, bradicardia e tipica espressione del viso (stanco, "non coinvolto").

Nel neonato solitamente non si osservano sintomi poiché, grazie allo screening neonatale, il deficit ormonale viene riconosciuto e trattato nell'immediato.

Nell'adolescenza, invece, i sintomi più evidenti sono legati all'arresto della crescita.

Il **nanismo ipofisario** nell'adolescente è legato ad un deficit del GH ed è un nanismo armonico, poiché tutte le proporzioni del corpo sono mantenute, mentre il **nanismo ipotiroidico** è caratterizzato da tronco normale e arti brevi.

Se l'ipotiroidismo non viene trattato può presentarsi una condizione chiamata *coma mixedematoso*, una perdita delle funzioni cerebrali a causa di un grave e di lunga durata calo di ormone tiroideo nel sangue.

Mentre nel caso di ipertiroidismo si può presentare una condizione chiamata *tempesta tiroidea*, un ipertiroidismo molto grave che insorge quando la tiroide rilascia all'improvviso una pericolosa quantità di ormoni.

L'ipotiroidismo viene trattato con la terapia sostitutiva, in cui si somministra Tiroxina, mentre l'ipertiroidismo può essere trattato tramite farmaci, terapia chirurgica e radio-metabolica.

EUTIROIDISMO

- **Gozzo:** può essere diffuso (in cui interessa tutta la ghiandola) o circoscritto (in forma di noduli). È la patologia più frequente legata alla condizione tiroidea, spesso si presenta senza iper o ipotiroidismo. La presenza di un gozzo molto voluminoso causa ulteriori sintomi, come difficoltà ad ingoiare, dispnea, disfonia (in quanto interessa il nervo ricorrente).
- **Tumori benigni**
- **Tumori maligni**

DIAGNOSI DELLE TIREOPATIE

1. Valutazione clinica del paziente

- ~ Anamnesi
- ~ Segni e sintomi: è importante riconoscere quelli tipici di iper e ipotiroidismo (cute secca, fini tremori, frequenza cardiaca).
- ~ Esame obiettivo: palpazione della ghiandola tiroidea. Ci si posiziona dietro al paziente e si effettua la valutazione della ghiandola, in particolare si valuta la consistenza della tiroide, la presenza e la consistenza dei noduli.

2. Diagnostica per immagini

- ~ Ecografia: permette di valutare le dimensioni della tiroide, la presenza del gozzo, la presenza di cisti e noduli, informazioni sul nodulo (solido o cistico, contorni regolari o irregolari), presenza di calcificazione, vascolarizzazione del nodulo tramite ecocolordoppler.
- ~ Scintigrafia: viene richiesta sempre meno, consiste nel somministrare Iodio o Tecnezio radioattivo, che viene poi trattato dalla tiroide, dando così informazioni sulla funzionalità della ghiandola. Le aree "calde" sono quelle che captano di più, definite ipercaptanti, che risultano più scure; le zone che non captano sono definite aree fredde.
- ~ TAC: In genere si richiede in presenza di un tumore che ha invaso le strutture circostanti o di un gozzo voluminoso, per conoscere le eventuali compromissioni di strutture vicine.

3. Diagnostica strumentale invasiva

- ~ Agoaspirato: esame invasivo ma semplice, ecoguidato, viene effettuato in condizioni ambulatoriali. Si richiede sui noduli > 1 cm per valutare la citologia del nodulo.

4. Diagnostica di laboratorio