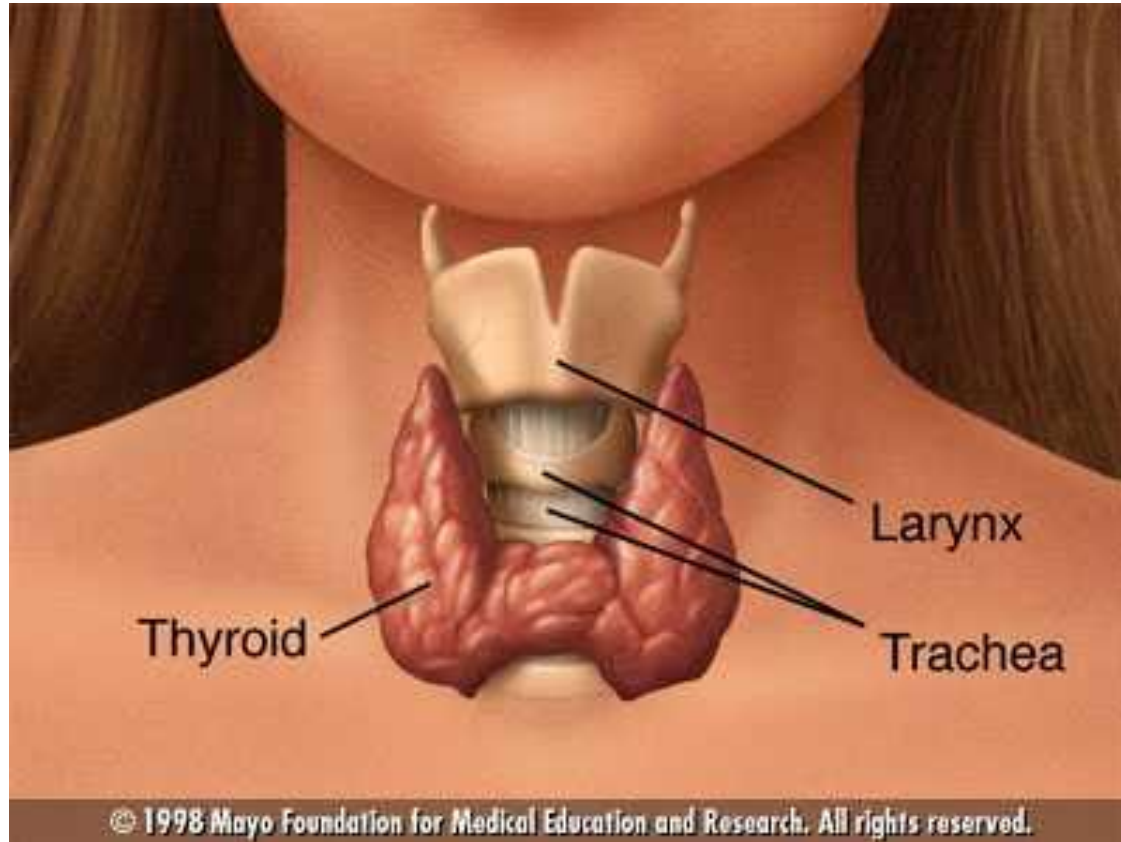


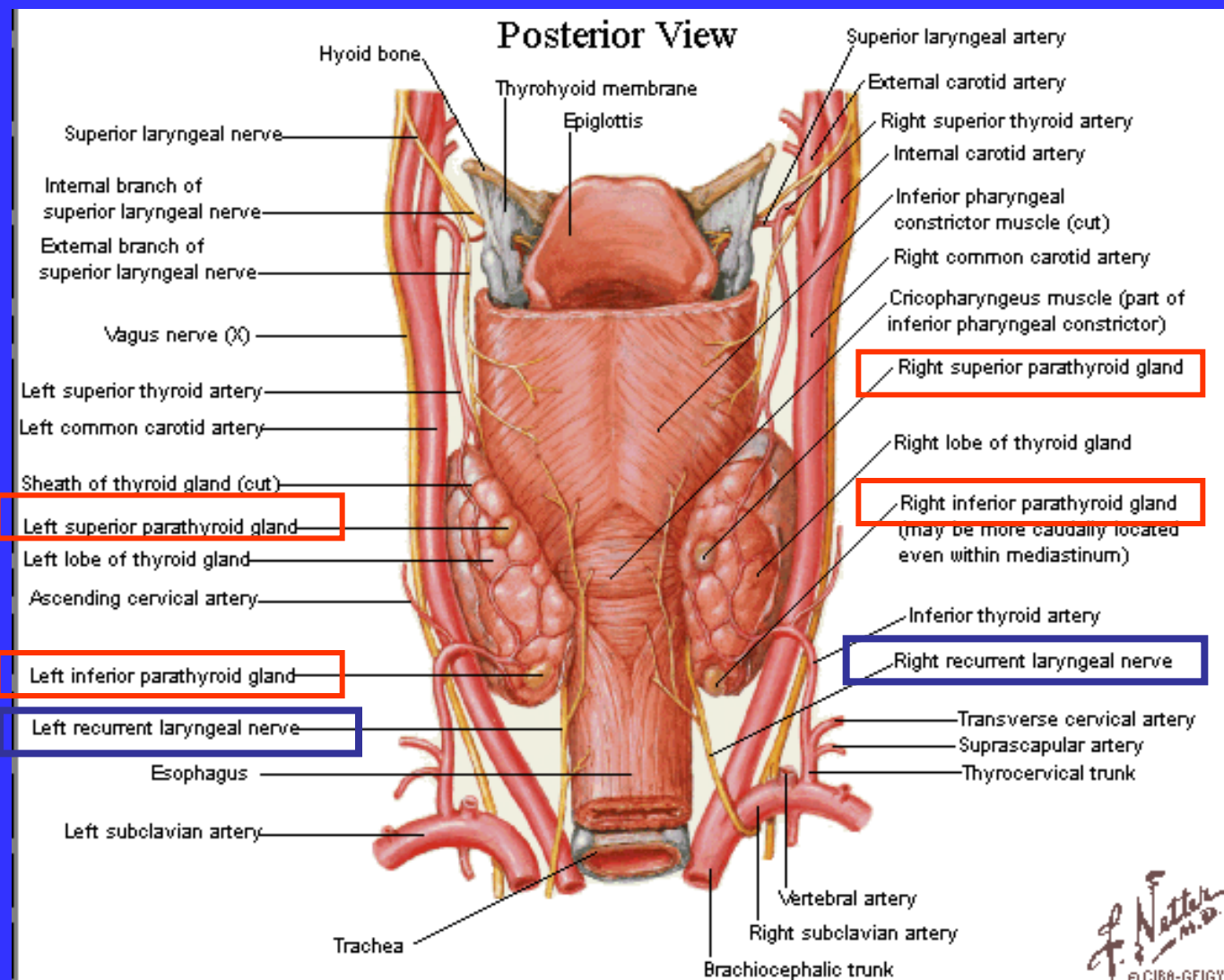
Malattie della tiroide

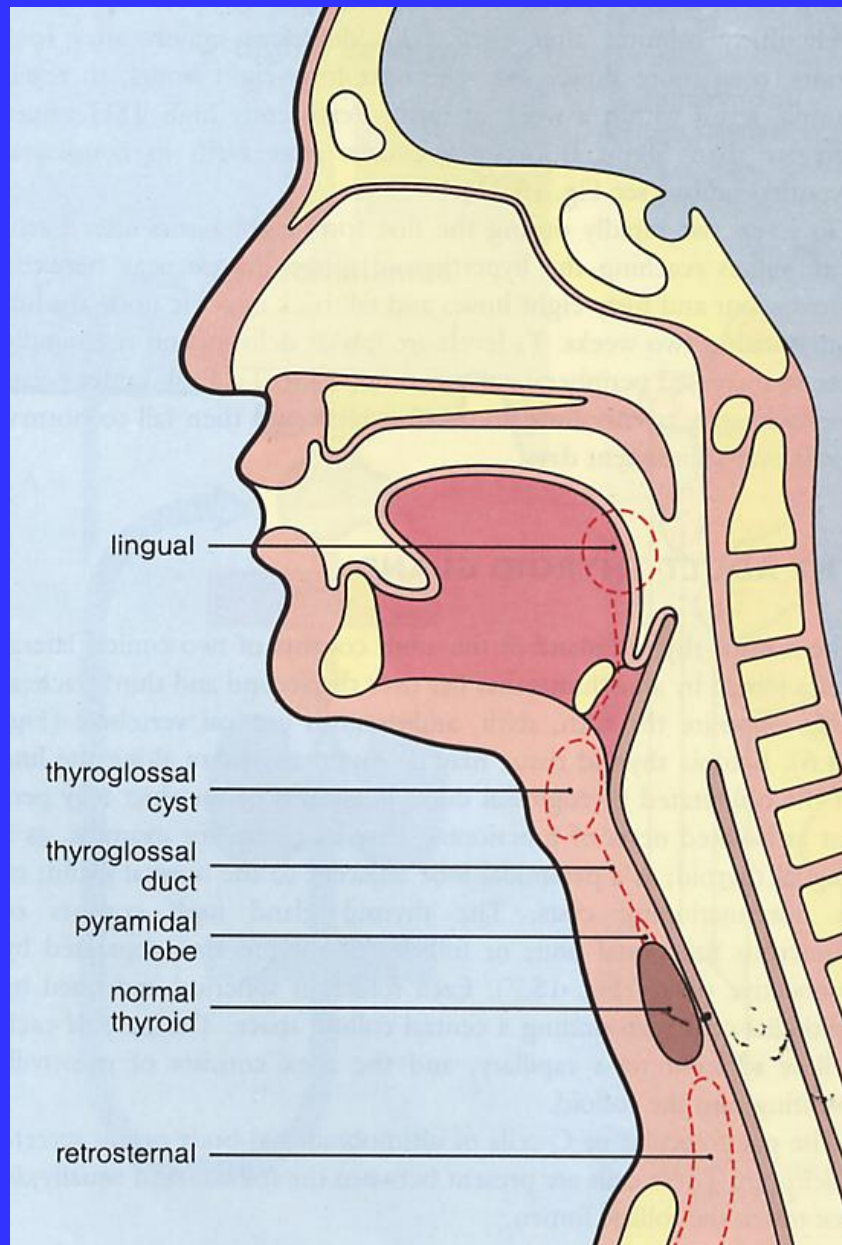
Dei Cas Alessandra
UO Endocrinologia

Anatomia della tiroide

La tiroide è costituita da due lobi congiunti da un istmo.
E' situata a livello del 2-3° anello tracheale, anteriormente e caudalmente alle cartilagini del laringe



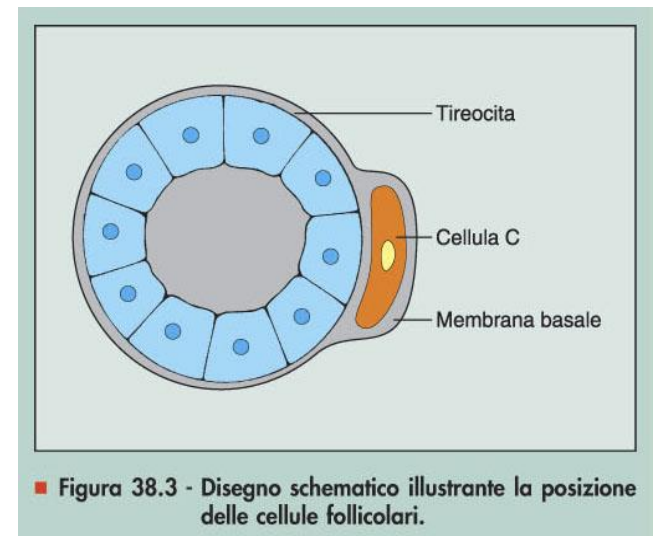
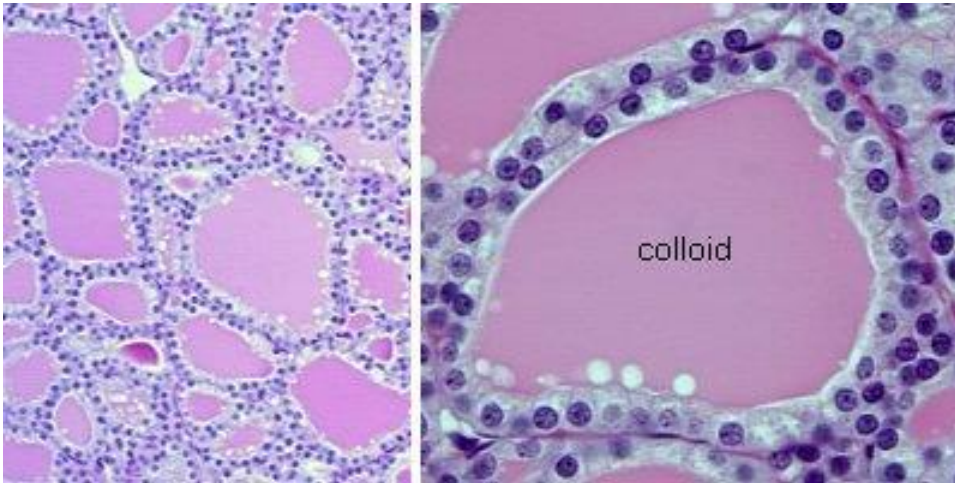




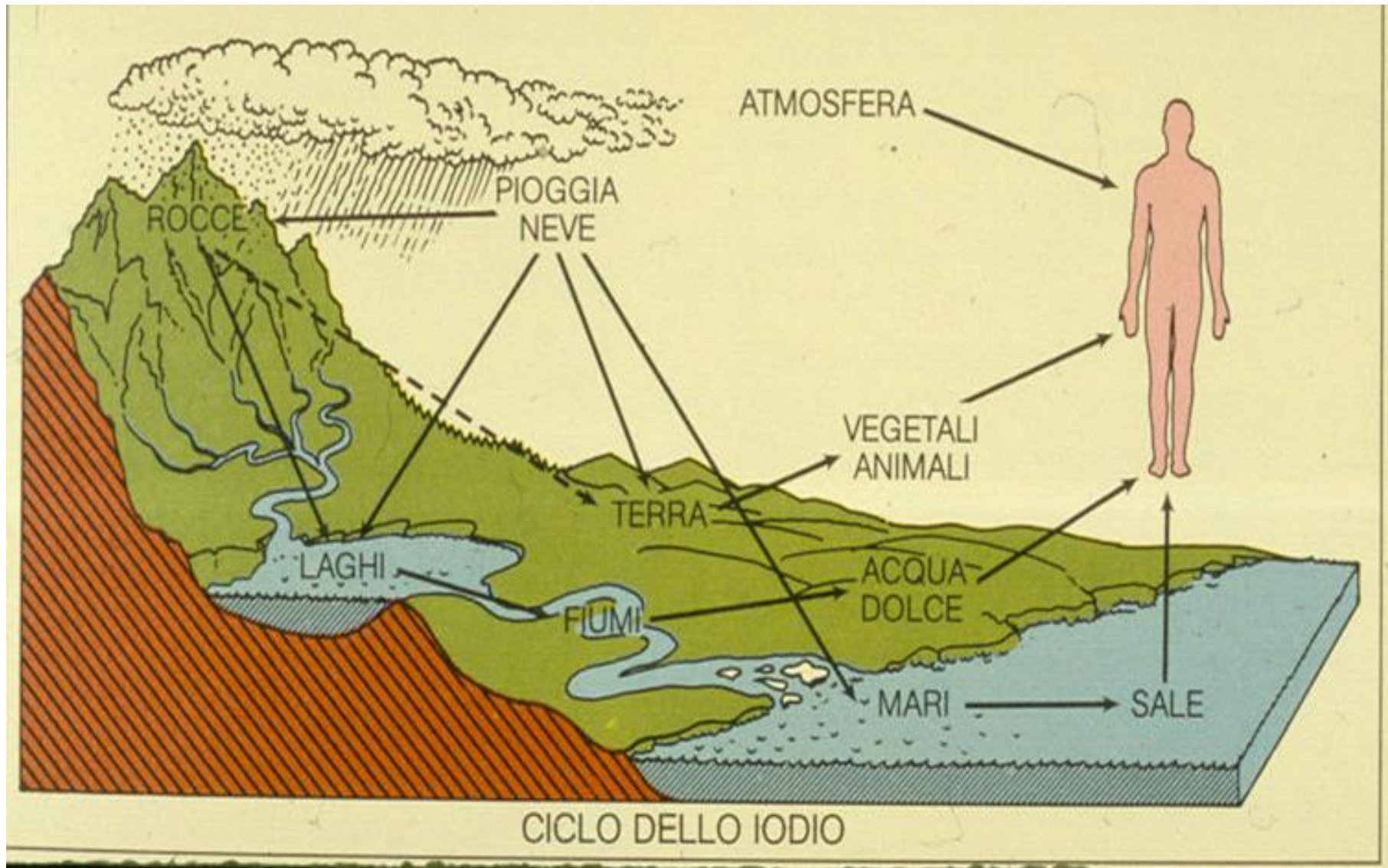
**...non sempre è nella corretta
posizione**

Istologia

L'unità funzionale è rappresentata da cellule follicolari tiroidee (tireociti), che producono gli ormoni tiroidei, e cellule parafollicolari (cellule C) che producono calcitonina. I tireociti delimitano una cavità sferica che contiene una sostanza la colloide costituita da tireoglobulina secreta dalla cellule tiroidee



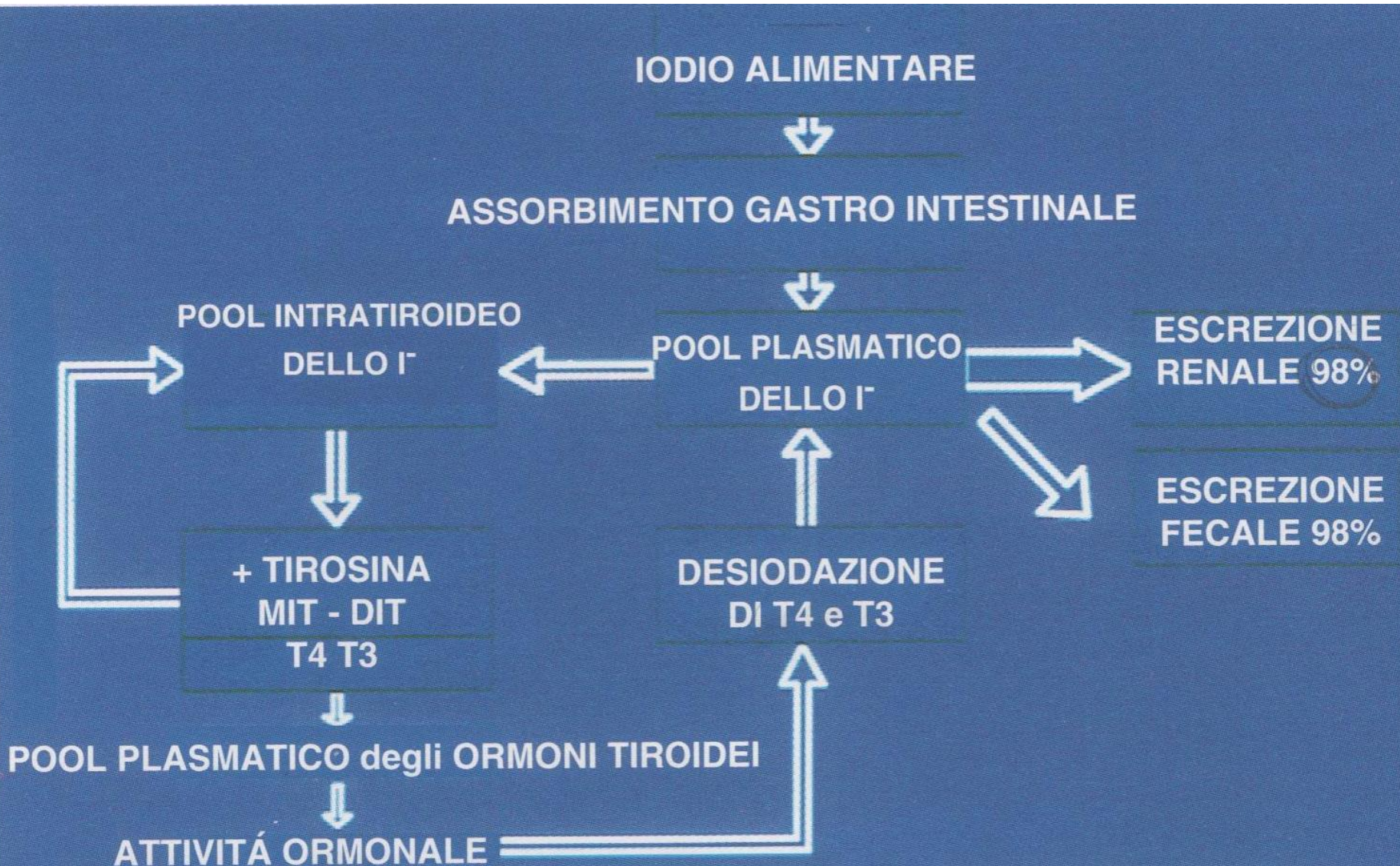
Ciclo dello iodio



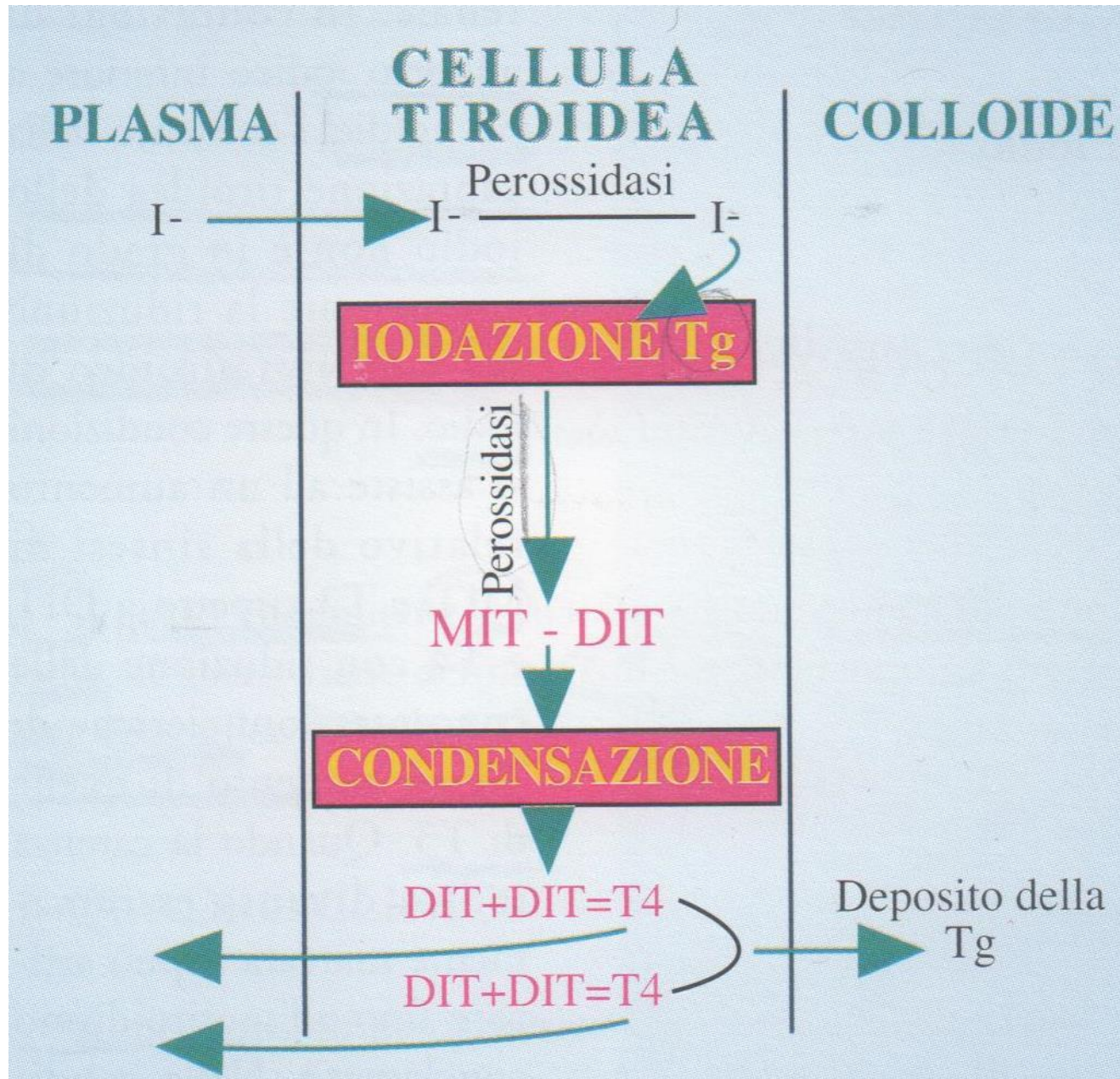
Fabbisogno giornaliero di Iodio

Neonato	40 µg/die
Bambini	
1-3 anni	70 µg/die
4-6 anni	90 µg/die
7-10 anni	120 µg/die
Adulto	150 µg/die
Gravidanza-allattamento	200 µg/die

Ciclo dello iodio nell'organismo



Sintesi e metabolismo ormoni tiroidei



Produzione giornaliera di ormoni tiroidei

Tiroide

```
graph TD; Tiroide[Tiroide] -- "80 µg/die" --> T4[T4 extratiroidea]; Tiroide -- "10 µg/die" --> T3[T3 extratiroidea]; Desiodasi[Desiodasi tipo 1] -- "25 µg/die" --> T3;
```

80 µg/die

10 µg/die

T4

extratiroidea

25 µg/die

T3

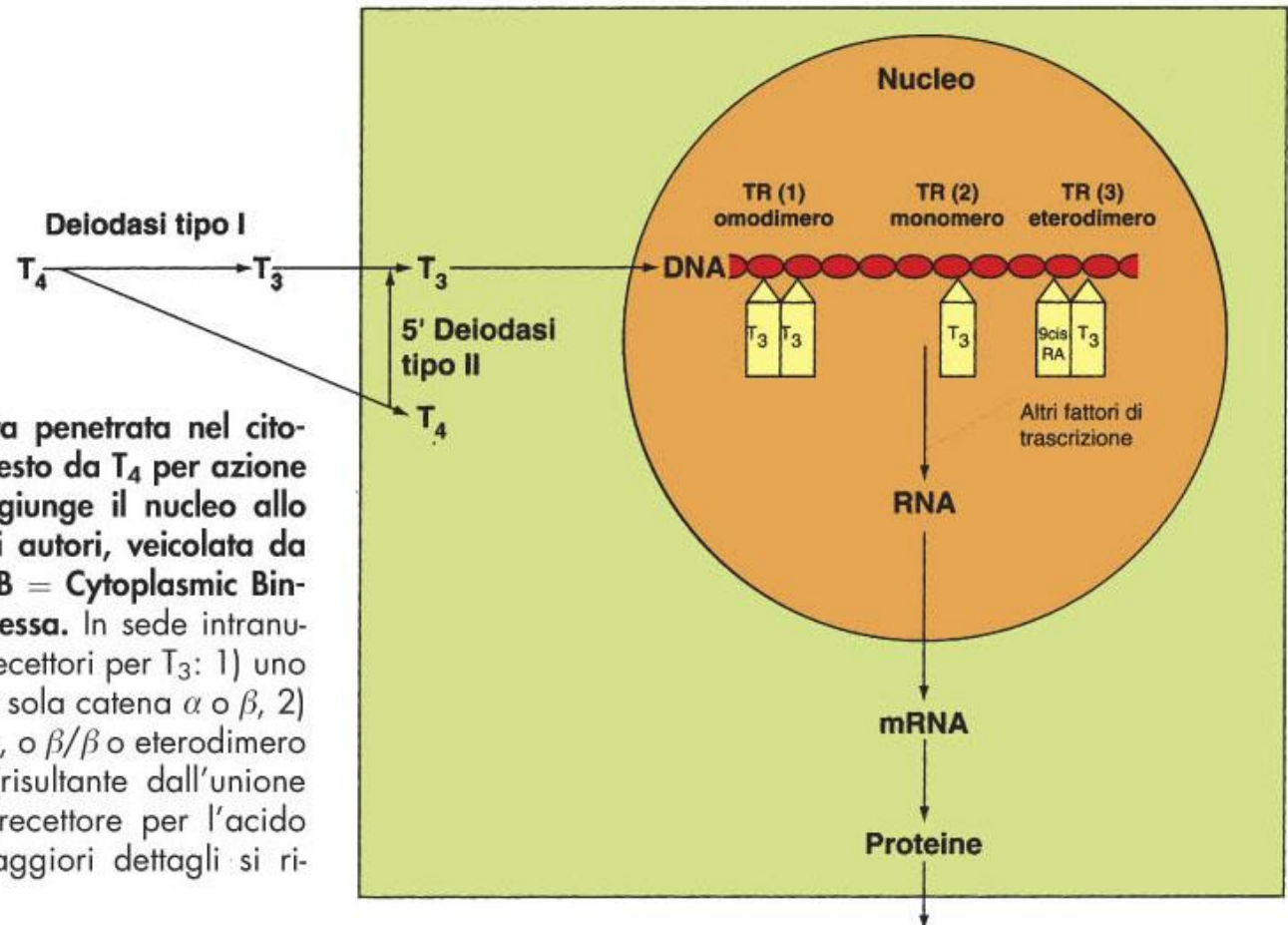
extratiroidea

Desiodasi tipo 1

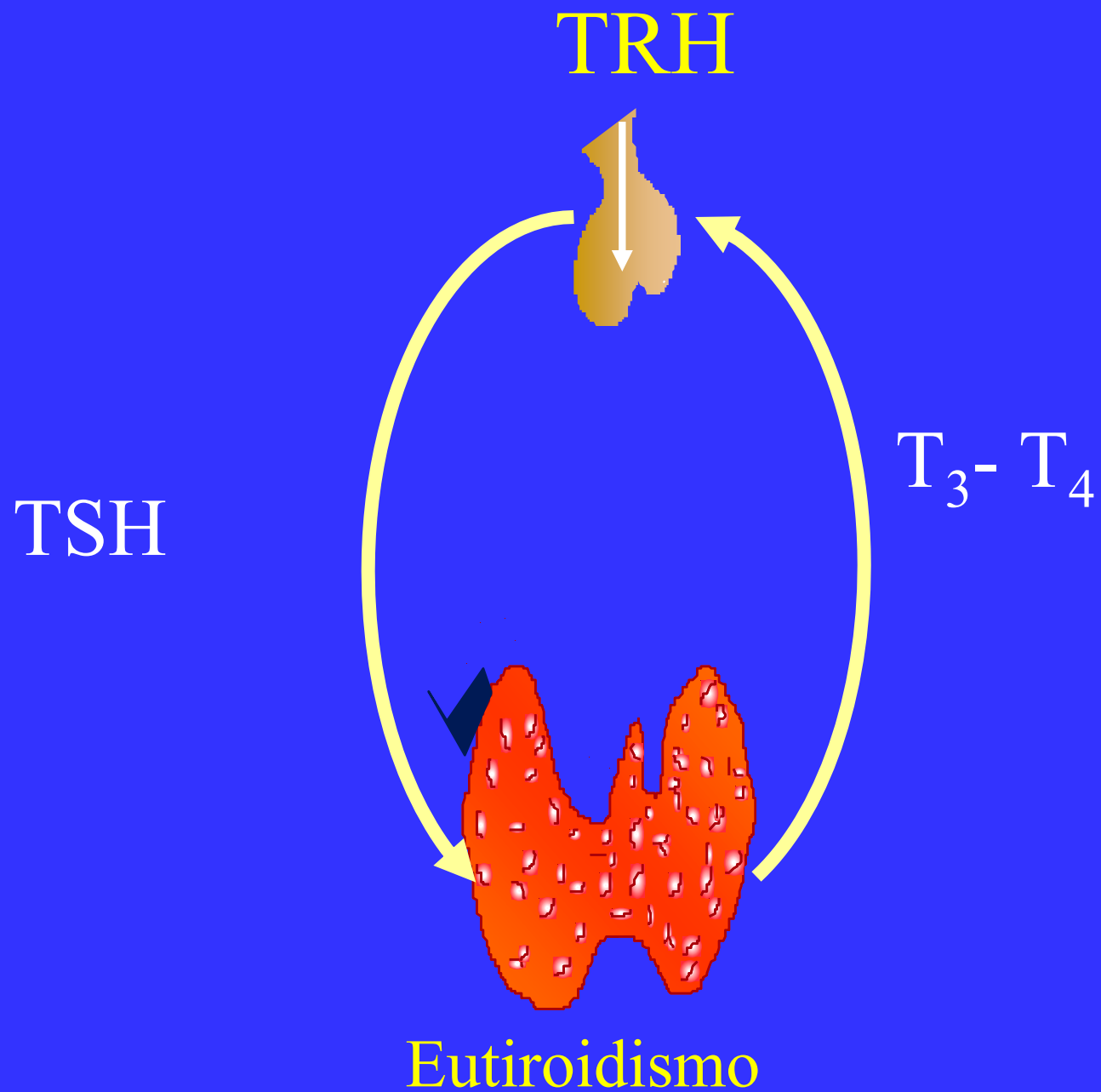
Trasporto in circolo degli ormoni tiroidei

	T4	T3
TBG	++++	++
TBPA	++	+
ALB	++	+
Libera:	0.05%=4 ng/100 ml	0.30%=0.5 ng/100 ml

Meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei



■ **Figura 38.13** - T₃, una volta penetrata nel citoplasma, ovvero formata in questo da T₄ per azione della deiodasi di tipo II, raggiunge il nucleo allo stato libero o, secondo alcuni autori, veicolata da una proteina di trasporto (CPB = Cytoplasmic Binding Protein) con cui si complessa. In sede intranucleare sono presenti tre tipi di recettori per T₃: 1) uno monomero, costituito da una sola catena α o β , 2) uno dimerico (omodimero α/α , o β/β o eterodimero α/β), 3) uno eterotrimerico (risultante dall'unione dei suddetti recettori con il recettore per l'acido retinoico, detto RXR). Per maggiori dettagli si rimanda al testo.



GLI ORMONI TIROIDEI: EFFETTI BIOLOGICI

Metabolismo energetico: aumento del metabolismo, del consumo di ossigeno e produzione di calore

Metabolismo lipidico: mobilizzazione dei lipidi, aumento degli acidi grassi circolanti, aumento dell'ossidazione degli acidi grassi, riduzione dei livelli di colesterolo circolante.

Metabolismo glucidico: aumento dell'ingresso di glucosio nelle cellule, aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi (aumenta la disponibilità di glucosio).

GLI ORMONI TIROIDEI: EFFETTI BIOLOGICI

Crescita e sviluppo: gli ormoni tiroidei sono necessari per una normale crescita sia somatica che del SNC.

Sistema cardiovascolare: gli ormoni tiroidei hanno un effetto cronotropo positivo (aumentano la frequenza cardiaca), inotropo positivo (aumentano la contrattilità miocardica) ed aumentano la gittata cardiaca. Determinano inoltre vasodilatazione aumentando il flusso ematico in molti organi e tessuti. Aumentano la pressione arteriosa differenziale.

Sistema nervoso centrale: la carenza di ormoni tiroidei in età infantile determina ritardo mentale mentre in età adulta provoca rallentamento dei processi mentali, ipersonnia, rallentamento dei riflessi, depressione, letargia. L'eccesso di ormoni tiroidei provoca iperiflessia, nervosismo, ansia.

Altri effetti: sistema riproduttivo, composizione delle fibre muscolari, etc

Epidemiologia

Le patologie della tiroide sono molto frequenti
(interessano una persona su venti)

Sono prevalenti nel sesso femminile (M:F=1:10)

Malattie della tiroide

aumento di volume della ghiandola (GOZZO)

alterazioni della funzionalità (IPER - IPOTIROIDISMO)

patologie infiammatorie (TIROIDITI)

patologia nodulare

Malattie della tiroide

aumento di volume della ghiandola (GOZZO)

alterazioni della funzionalità (IPER - IPOTIROIDISMO)

patologie infiammatorie (TIROIDITI)

patologia nodulare

Gozzo semplice

- Ingrandimento della tiroide non associato ad iperfunzione, né a patologie infiammatorie o neoplastiche
- GRADI
 - 0 assente
 - 1 palpabile
 - 2 visibile a collo iperesteso
 - 3 visibile a distanza



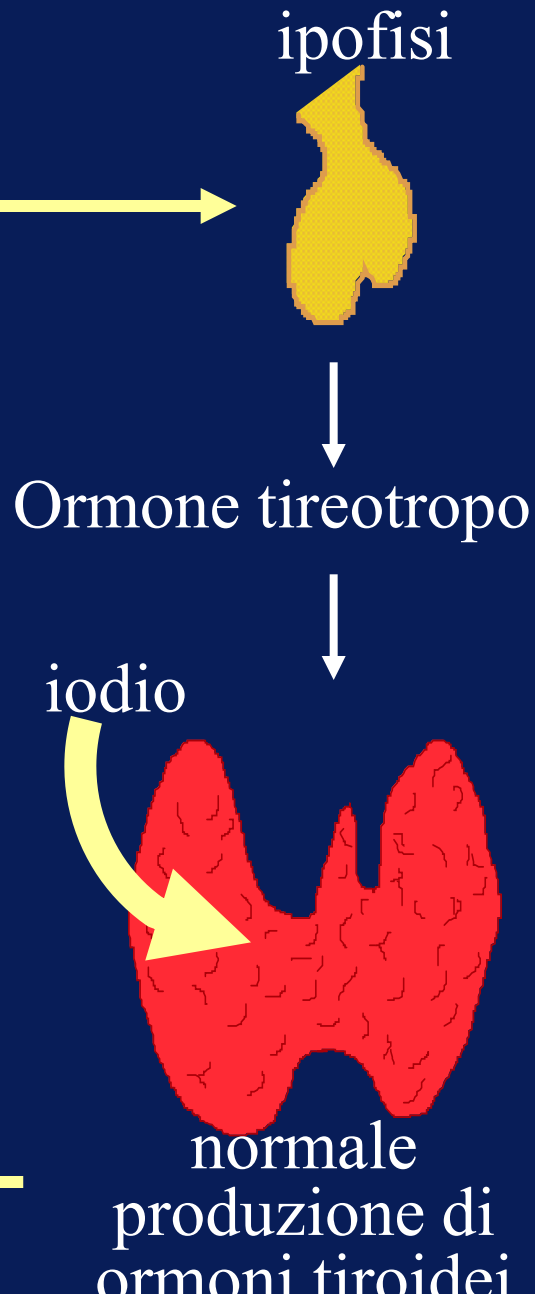
Gozzo endemico

Si parla di gozzo endemico quando è presente in
> 5% della popolazione scolare e/o > 10% della
popolazione

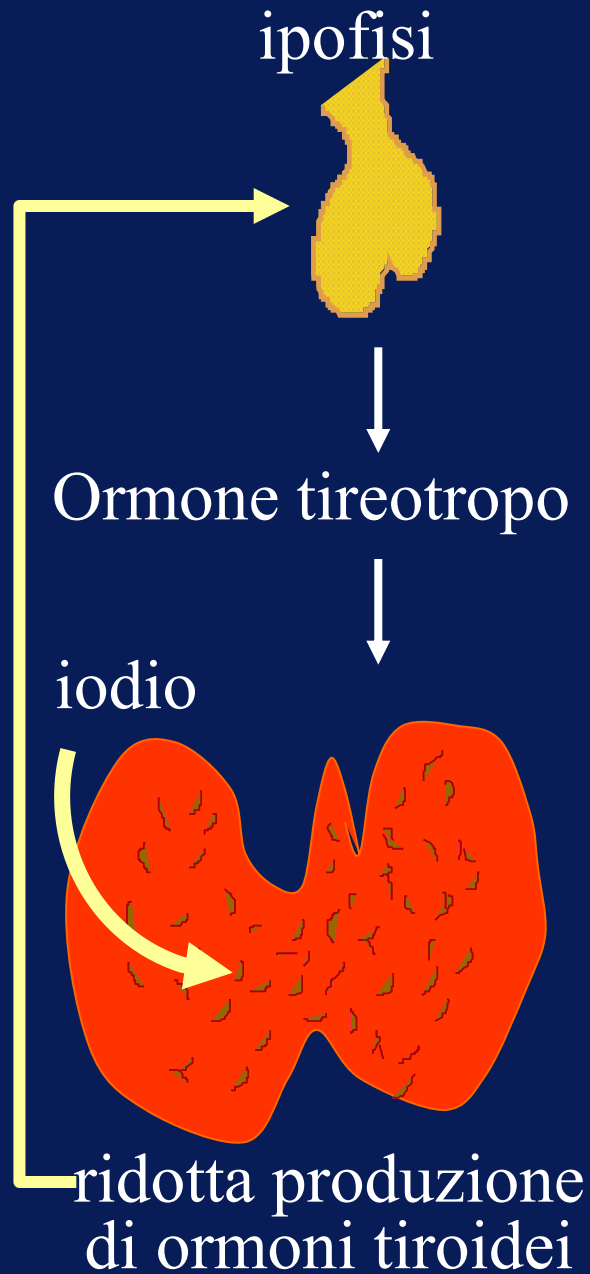
Causato da fattori ambientali quali:

- **Carenza nutrizionale di iodio**
- Carenza di selenio e fluoro
- Eccesso di calcio
- Sostanze gozzigene

Apporto iodico **normale**



Apporto iodico **ridotto**



Gozzo endemico: clinica

Ipotiroidismo (tiroidite di Hashimoto)

Iperitiroidismo (M. Basedow)

Sintomi compressivi

DISPNEA compressione della trachea

DISFAGIA compressione dell'esofago

DISTONIA compressione dei n. ricorrenti

Diagnosi

Esame obiettivo (palpazione, ispezione)

Ecografia

Scintigrafia

RX collo per trachea

RMN, TAC

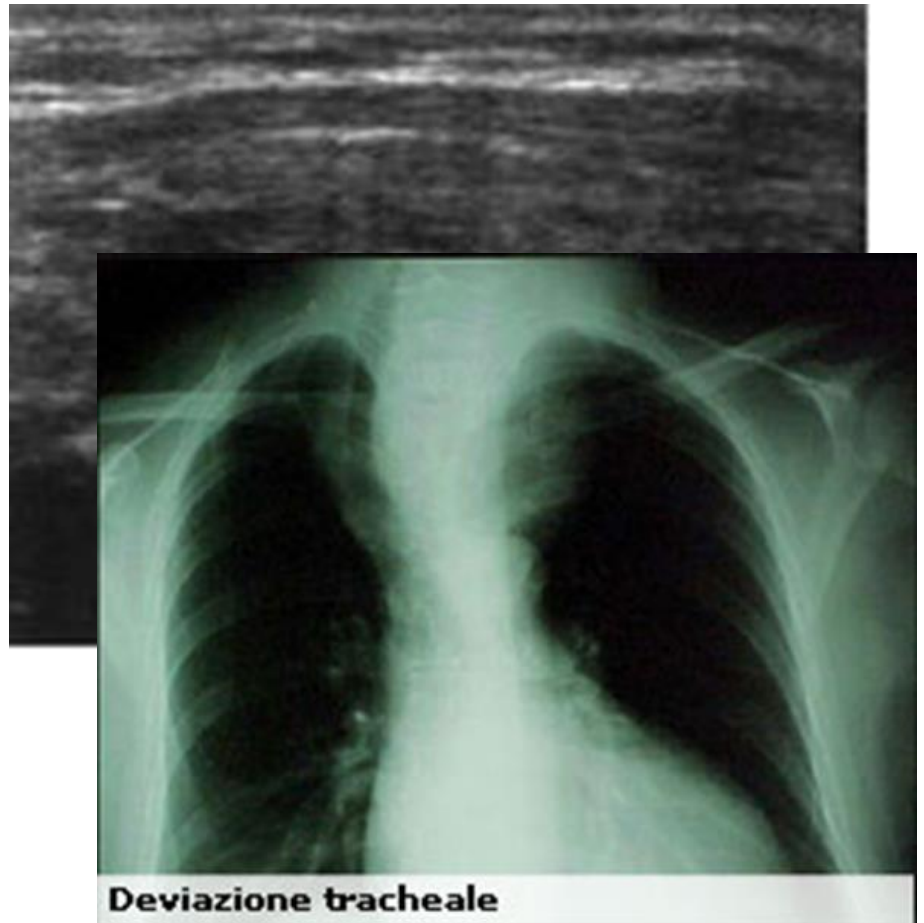
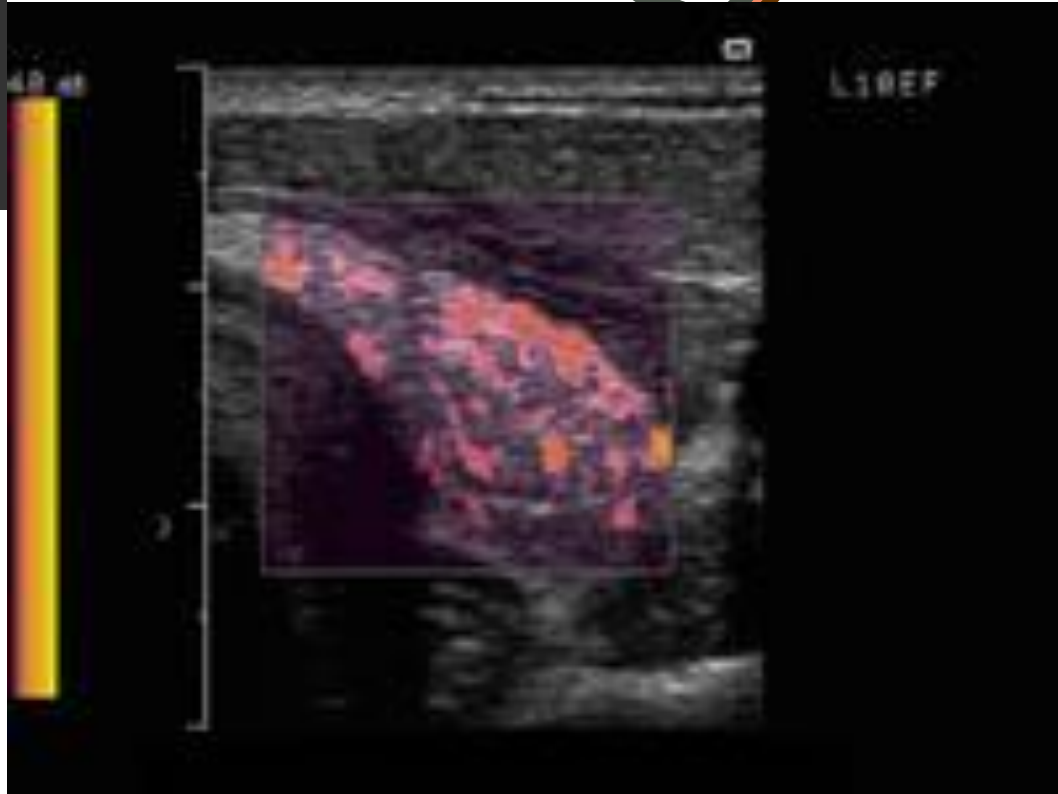
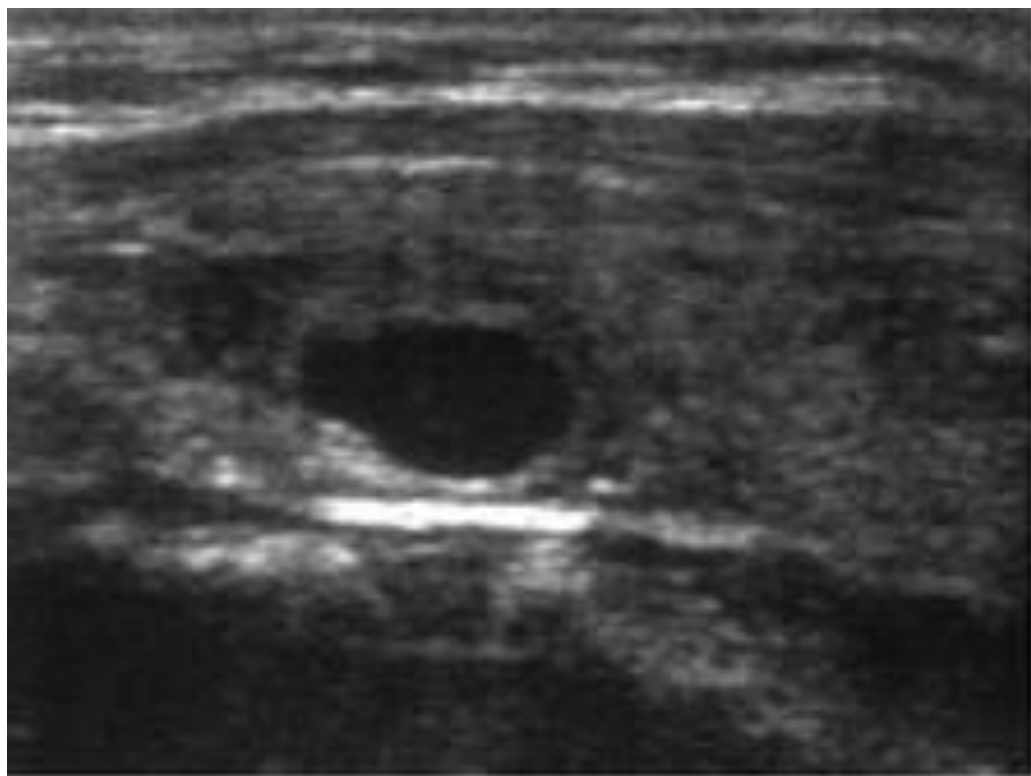


Immagine ecografica tipica di una tiroide di normali dimensioni e ecostruttura



Il powerdoppler
permette di valutare
la vascolarizzazione





Deviazione tracheale

Malattie della tiroide

aumento di volume della ghiandola (GOZZO)

alterazioni della funzionalità (IPER - IPOTIROIDISMO)

patologie infiammatorie (TIROIDITI)

patologia nodulare

Ipotiroidismo: definizione

Sindrome clinica che interessa l'intero organismo dovuto a diminuita o insufficiente produzione di ormoni tiroidei circolanti che determina un rallentamento di tutti i processi metabolici.

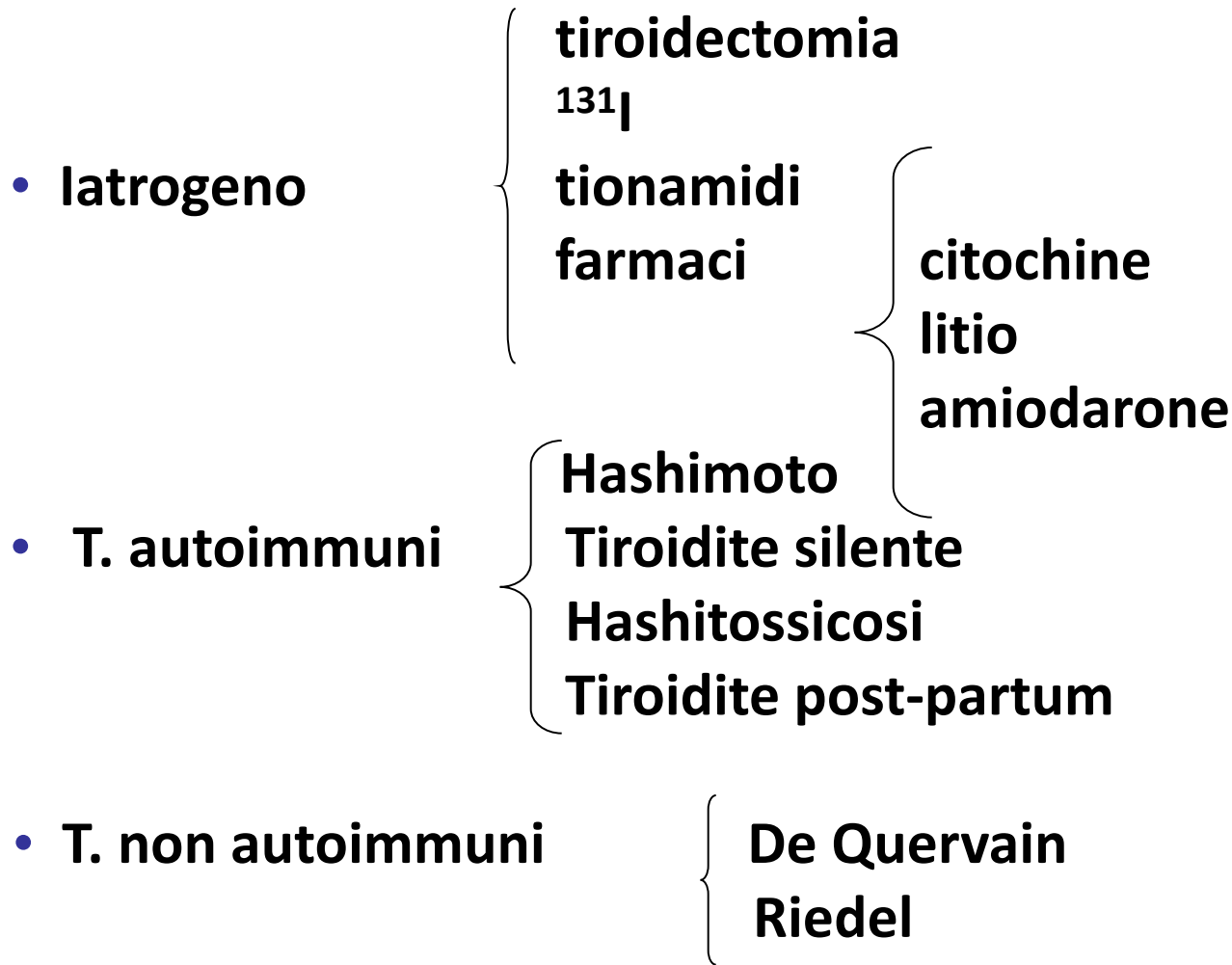
Eccezionalmente è dovuto ad una resistenza “periferica” tissutale all'azione degli ormoni tiroidei.

Cause Ipotiroidismo

- PRIMARIO: Insufficienza primitiva tiroidea
- SECONDARIO: Insufficiente secrezione di TSH
 - ✓ Generalmente causato da lesioni sellari come tumori ipofisari o craniofaringioma
 - ✓ Raramente congenito
- TERZIARIO: insufficiente stimolazione del TRH
 - ✓ lesioni del peduncolo ipofisario o dell'ipotalamo
- DIFETTI RECETTORIALI

Ipotiroidismo primitivo

- **Congenito** (ipoplasia o aplasia, disormonogenesi)



IPOTIROIDISMO PRIMARIO

- **Infantile**

- Insufficiente apporto iodico con conseguente arresto dello sviluppo mentale (***cretinismo***) e di quello somatico (***nanismo***); gozzo. Alterazioni irreversibili

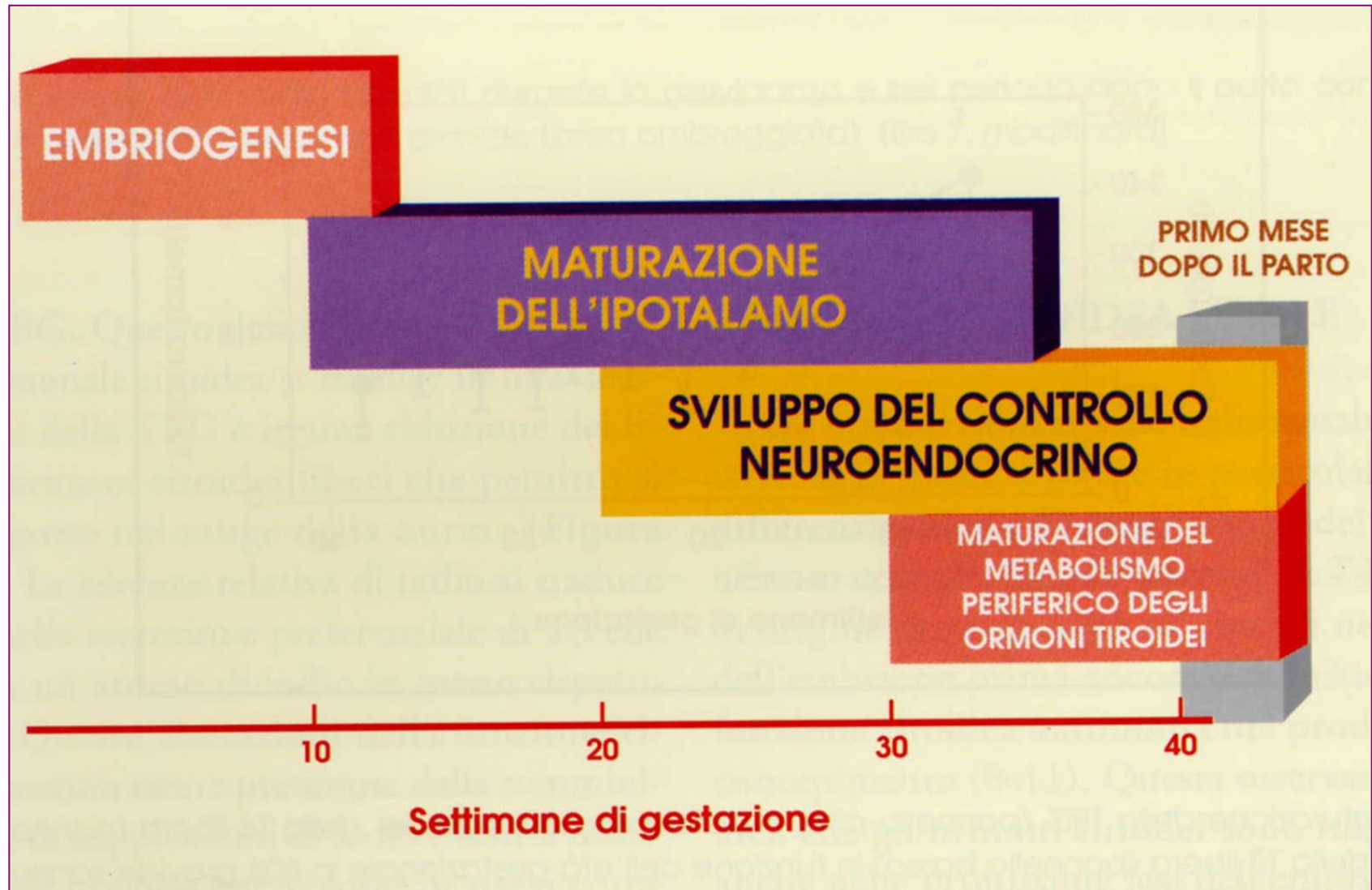
- **Giovanile**

- Manifestazioni cliniche intermedie; mixedema

- **Adulto**

- Sintomatologia manifesta solo dopo mesi o anni: ipotermia, bradicardia da sforzo, apatia, mixedema generalizzato

Ontogenesi della funzione ipotalamo-ipofisi-tiroide



Quadro clinico dell'ipotiroidismo congenito



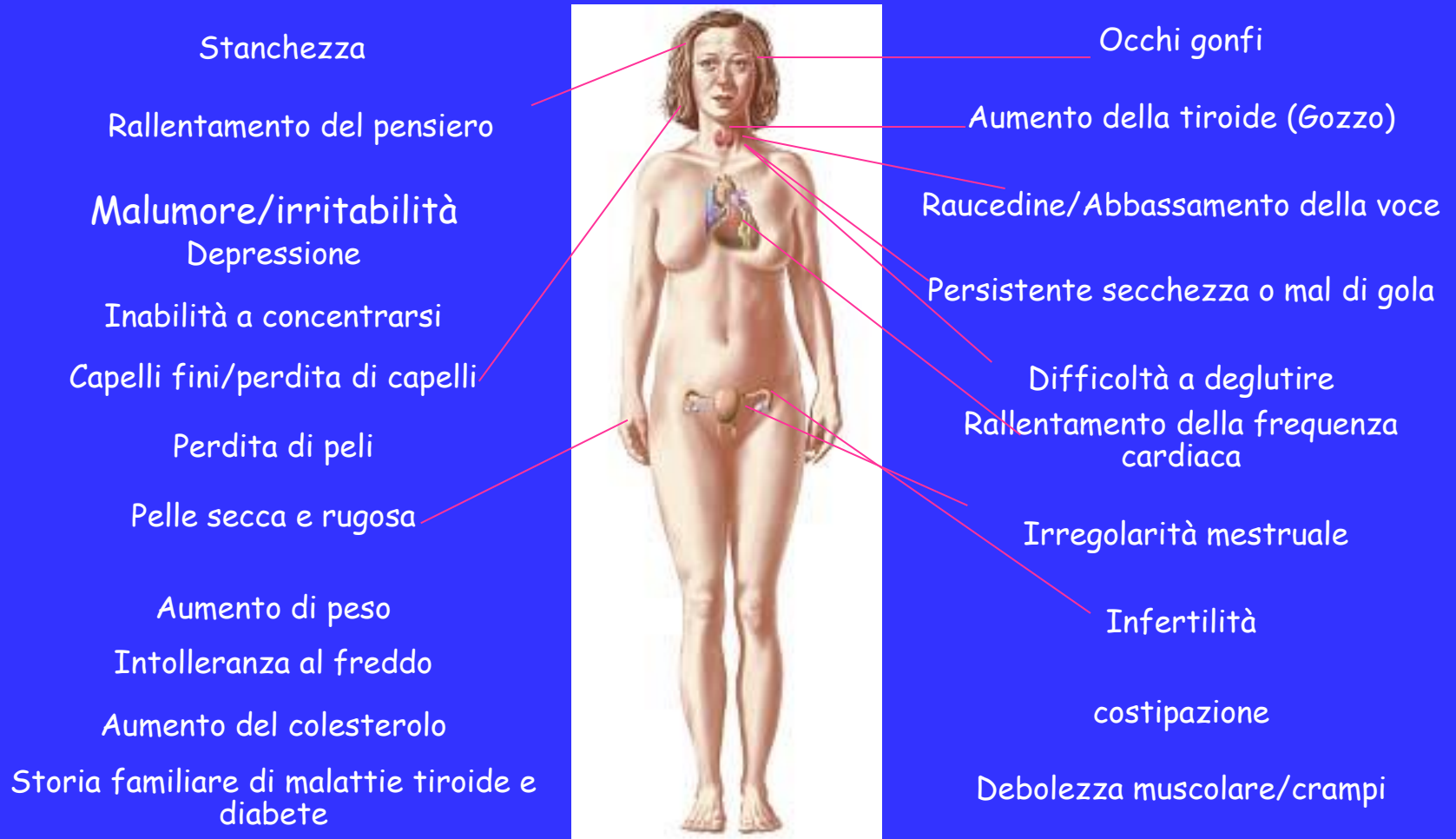
Screening universale ipotiroidismo congenito



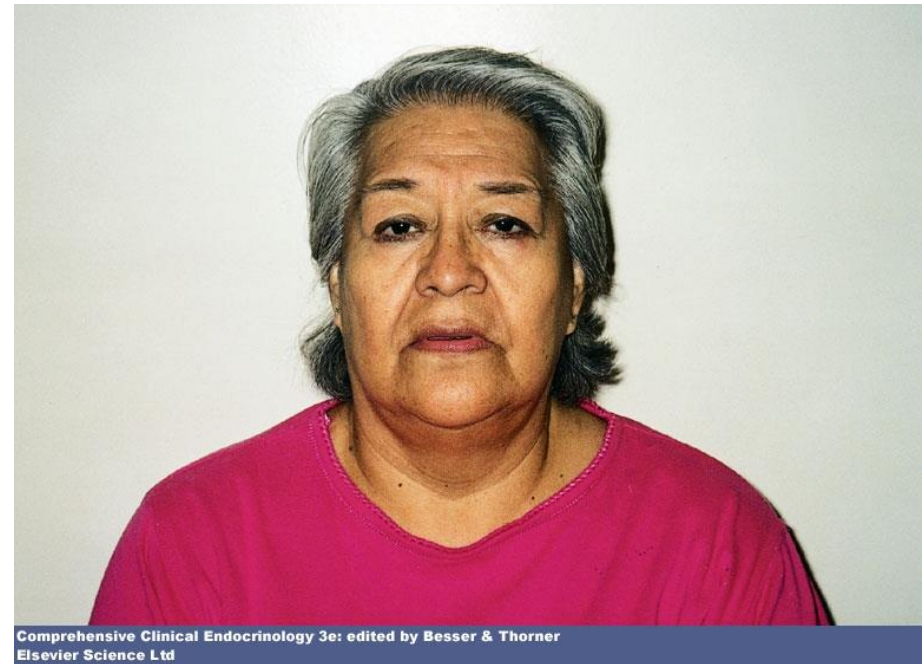
Tiroidite di Hashimoto

- ✓ origine autoimmune
- ✓ incidenza elevata, sesso femminile, 30-50 aa
- ✓ clinica: piccolo gozzo associato a tireotossicosi transitoria (asintomatica), con evoluzione in ipotiroidismo
- ✓ possibile associazione con altre malattie autoimmuni

Caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo



diminuzione dei riflessi
pelle secca, ruvida
estremità fredde
alopecia
bradicardia
edema periferico
mixedema (viso, estremità)
sindrome del tunnel carpale



Manifestazioni cardiovascolari dell'ipotiroidismo

Bradicardia

- Polso debole e tardo
- Itto ridotto
- Aia cardiaca ingrandita, toni cardiaci parafonici



ECG

- Appiattimento/inversione onda T
- Riduzione diffusa dei voltaggi
- Anomalie della conduzione



Reperti ecografici/radiologici

- Cardiomegalia
- Versamento pericardico
- Cardiomiopatia ostruttiva

Diagnosi dell'ipotiroidismo

Anamnesi (farmacologica/remota/familiare)

Esame obiettivo

Laboratorio: ↑ TSH

subclinico: FT3-FT4 normali

manifesto: FT3-FT4 ridotti

Autoanticorpi (antiTPO)

Ecografia

RMN ipofisi

Terapia dell'ipotiroidismo

Sostitutiva con Levo-tiroxina

Annotazioni

- Nella maggior parte dei pazienti l'ipotiroidismo è permanente
- L'obiettivo della terapia è ripristinare lo stato eutiroideo
- Un' appropriata terapia annulla tutte le manifestazioni cliniche e biologiche dell'ipotiroidismo

Malattie della tiroide

aumento di volume della ghiandola (GOZZO)

alterazioni della funzionalità (IPER - IPOTIROIDISMO)

patologie infiammatorie (TIROIDITI)

patologia nodulare

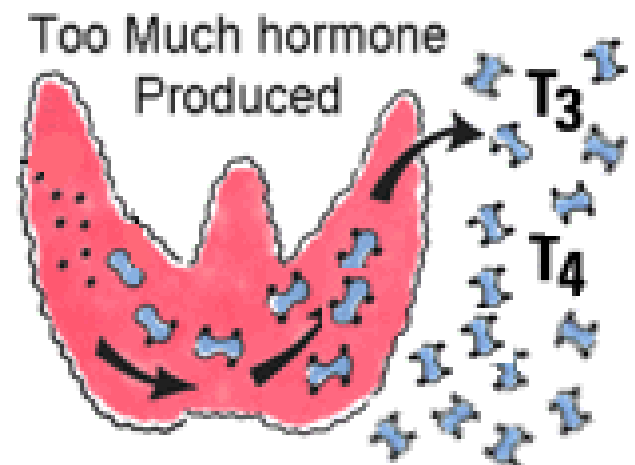
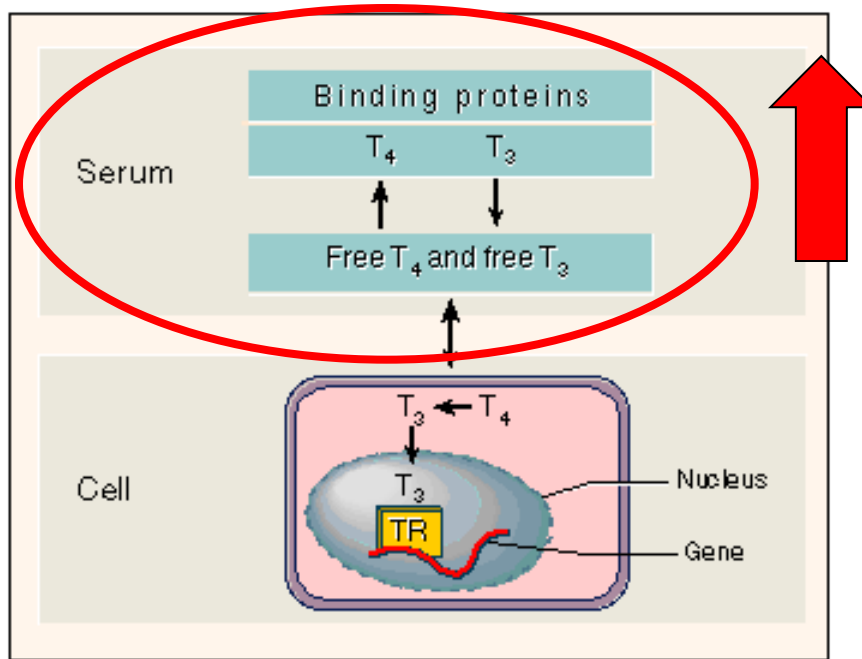
Ipertiroidismo e Tireotossicosi

Condizioni cliniche associate ad aumentate concentrazioni di ormoni tiroidei circolanti con conseguente quadro ipermetabolico

IPERTIROIDISMO: da iperfunzione tiroidea

TIREOTOSSICOSI: oltre alle condizioni di ipertiroidismo propriamente detto include tutti gli stati con aumento delle concentrazioni di ormoni tiroidei circolanti indipendentemente dalla funzione tiroidea

Tireotossicosi = eccesso di ormoni tiroidei



Tireotossicosi $\neq$ ipertiroidismo

Eziologia dell'ipertiroidismo

<i>Patologia</i>	<i>Meccanismo</i>
Morbo di Basedow-Graves	Ab anti TSHr
Congenito (neonatale)	Passaggio transplacentare di IgG ab
Ereditario, non autoimmune	Mutazione congenita del TSHr
Gozzo multinodulare tossico	Eccessiva esposizione iodica in pregresso gozzo; Ig tireostimolanti (?)
Adenoma tossico	Mutazione somatica Gsa o TSHr
Iodio-indotto	Aumento substrato per ormonogenesi
Iatrogeno	Iodio, amiodarone, litio (?), agenti contrastografici
Iperemesi gravidica, mola vesc.	hCG
Adenoma ipofisario	Secrezione autonoma di TSH
Ca tiroideo metastatico	Produzione ectopica ormoni tiroidei

Malattia di Flajani-Basedow-Graves

1-2% popolazione, 60-80% di tutte le tireotossicosi
10 volte più frequente nella femmina
più frequente 40-60 anni
gozzo di dimensioni variabili

Malattia autoimmune: presenza di
autoanticorpi stimolanti il recettore del TSH

FATTORI DI RISCHIO

Fattori genetici (polimorfismi)

Fattori ambientali

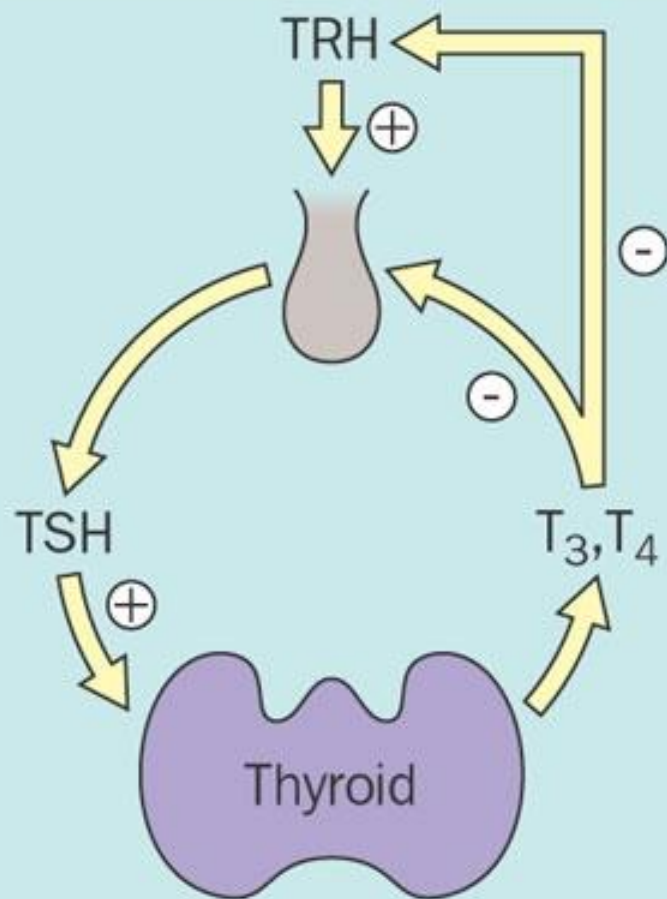
Stress

fumo (fattore di rischio minore per la malattia di Graves, ma maggiore per lo sviluppo dell'oftalmopatia).

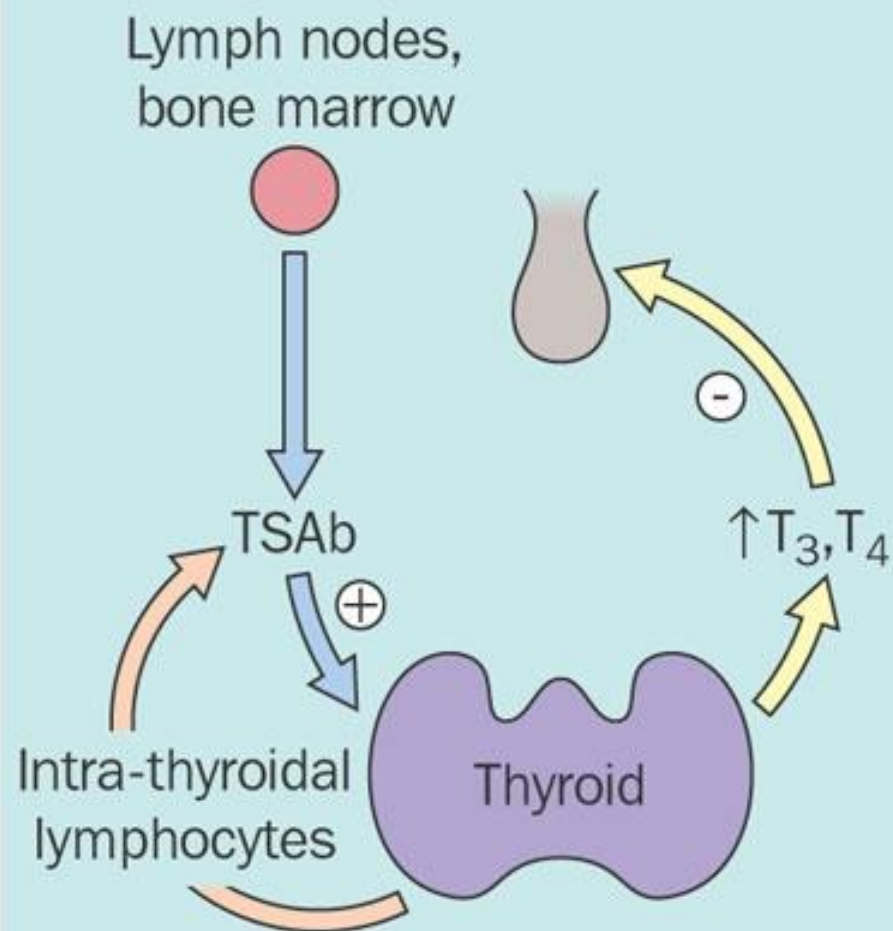


Disruption of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in Graves' disease

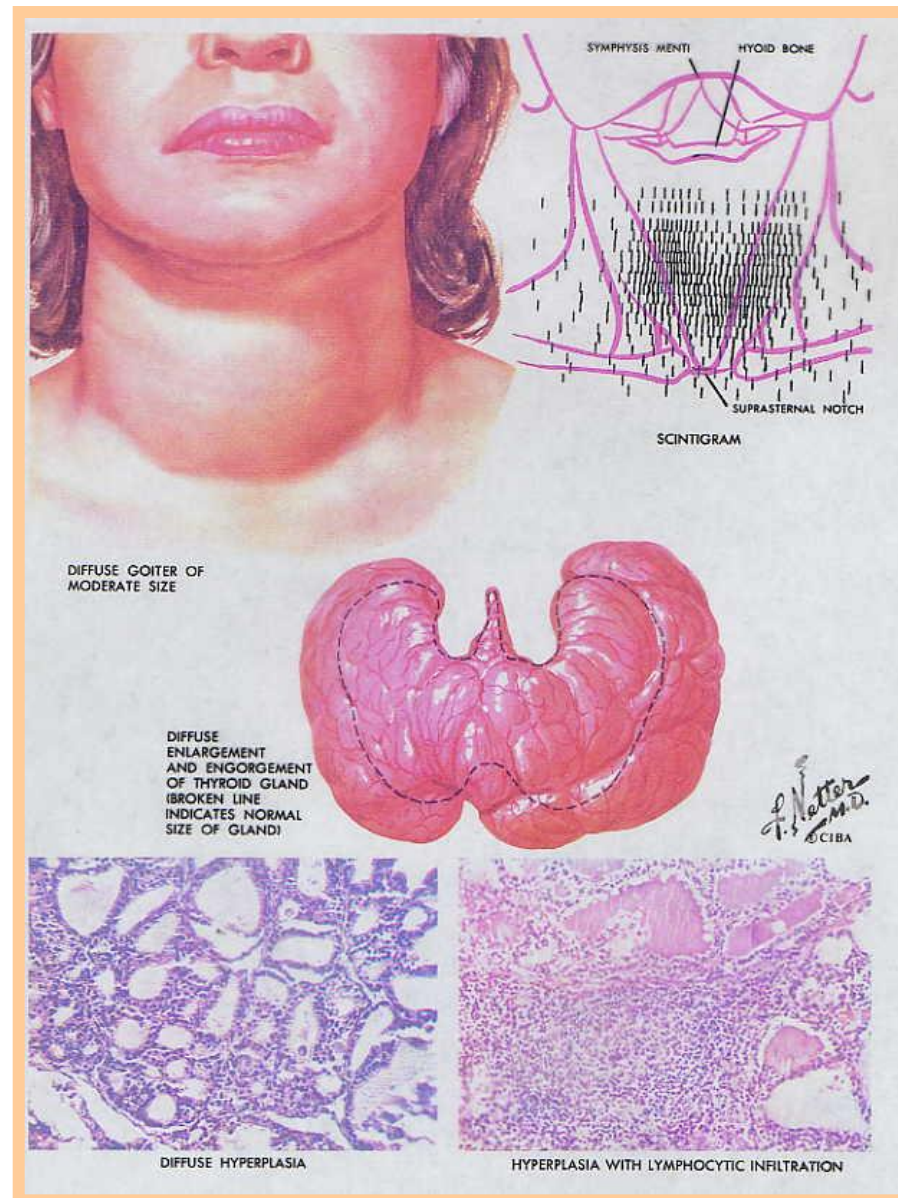
Normal relationship



Graves' disease



Quadro clinico e morfo-funzionale del Morbo di Basedow (gozzo tossico diffuso)

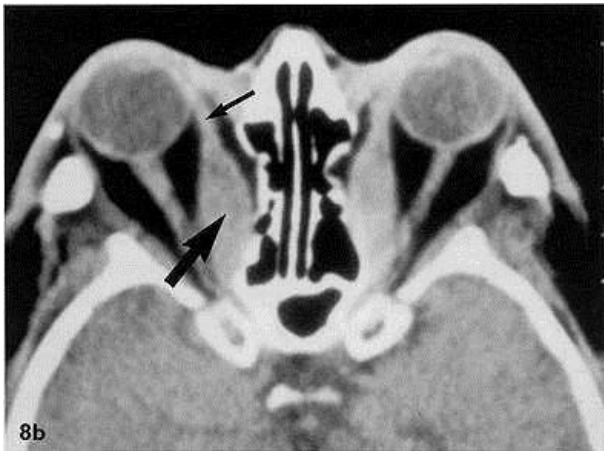


Clinica dell'oftalmopatia basedowiana



Sintomi oculari

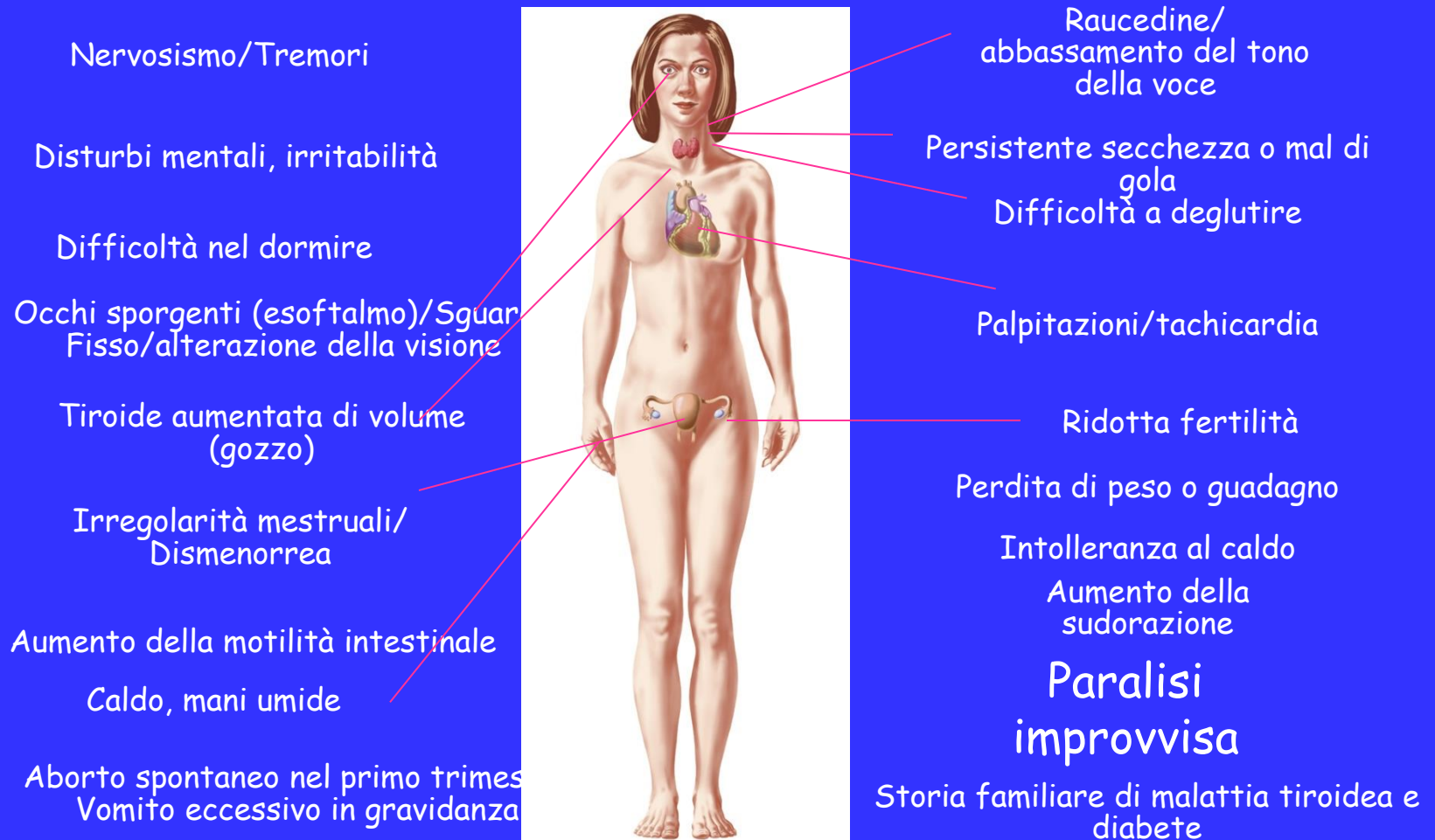
- Semplice protusione bulbo (estetica)
- Congestione congiuntivale (arrossamento, sensazione corpo estraneo, lacrimazione)
- Chemosi, fotofobia
- Oftalmoplegia con diplopia
- Lagoftalmo-cheratiti
- aumento pressione retrobulbare -stasi venosa, neurite ottica, atrofia ottica
- Dislocazione del bulbo







Segni e Sintomi dell'ipertiroidismo



Clinica dell'ipertiroidismo

- ↑↑ Del metabolismo basale
- ↑↑ della produzione di calore (febbricola
intolleranza al caldo, ↑↑ sudorazione)
- calo ponderale
- ipocolesterolemia
- ↑↑ catabolismo proteico



Manifestazioni gastro-intestinali

- diarrea e/o ↑↑ frequenza alvo
- iperemesi



Manifestazioni cardiovascolari dell'ipertiroidismo

Tachicardia- cardiopalmo

(Dispnea da sforzo)

Angina pectoris per $\uparrow\uparrow$ riserva coronarica

$\uparrow\uparrow$ gittata sistolica e $\uparrow\uparrow$ tempo di circolo

$\uparrow\uparrow$ PA differenziale

Polso ampio e celere

Itto aumentato

Click mesosistolico alla punta

Scompenso cardiaco ad alta gittata



ECG

Tachicardia sinusale

Tachiaritmia sopraventricolare



Manifestazioni neuropsichiche

Nervosismo

Insonnia

Agitazione psicomotoria, psicosi

Fini tremori

Manifestazioni neuromuscolari

Astenia

Facile stancabilità

Retrazione palpebra superiore

Fattori predisponenti del Morbo di Basedow/Graves-2

- Fattori ambientali

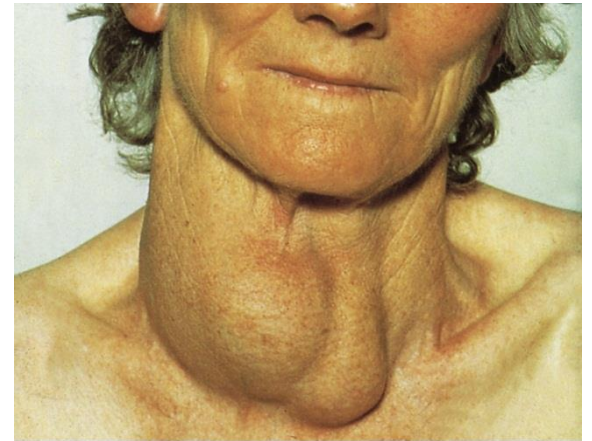
- Il maggior rischio della donne dipende dalla modulazione della risposta autoimmune da parte degli estrogeni
- Il ruolo degli eventi stressanti
- Fumo
- Il supplemento iodico nelle aree con carenza di iodio (fenomeno del Jod-Basedow)
- Litio (raramente)
- La terapia antiretrovirale nei pazienti con AIDS (> numero delle modificazioni dei T linfociti CD4+)
- Infezioni (non ci sono evidenze)

Diagnosi

Spesso la clinica è sufficiente:

Tiroide ingrandita con volume di 2-3 volte superiore alla norma, di consistenza dura, presenza di soffio e/o fremito per aumento della vascolarizzazione

oftalmopatia



Diagnosi

Anamnesi (remota/familiare/farmacologica)

Laboratorio: TSH ridotto/soppresso (<0.1)
subclinico: FT3-FT4 normali
manifesto: FT3-FT4 aumentati
autoanticorpi (antiTPO, TRAb) ($>85\%$)

Ecografia

Scintigrafia con curva di captazione dello I131

RMN ipofisi (III livello)



Terapia

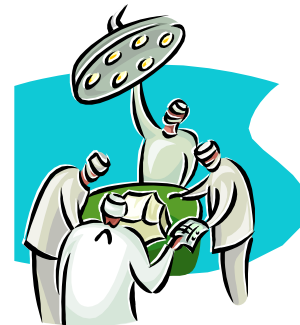
Radioiodio

determina progressiva
distruzione delle cellule tiroidee
iperattive

- spesso si accompagna a ipotiroidismo (può essere desiderato)
- può determinare una tiroidite attinica
- può peggiorare oftalmopatia (prednisone)
- da evitare in gravidanza e allattamento
- non rischio di cancro

Tiroidectomia

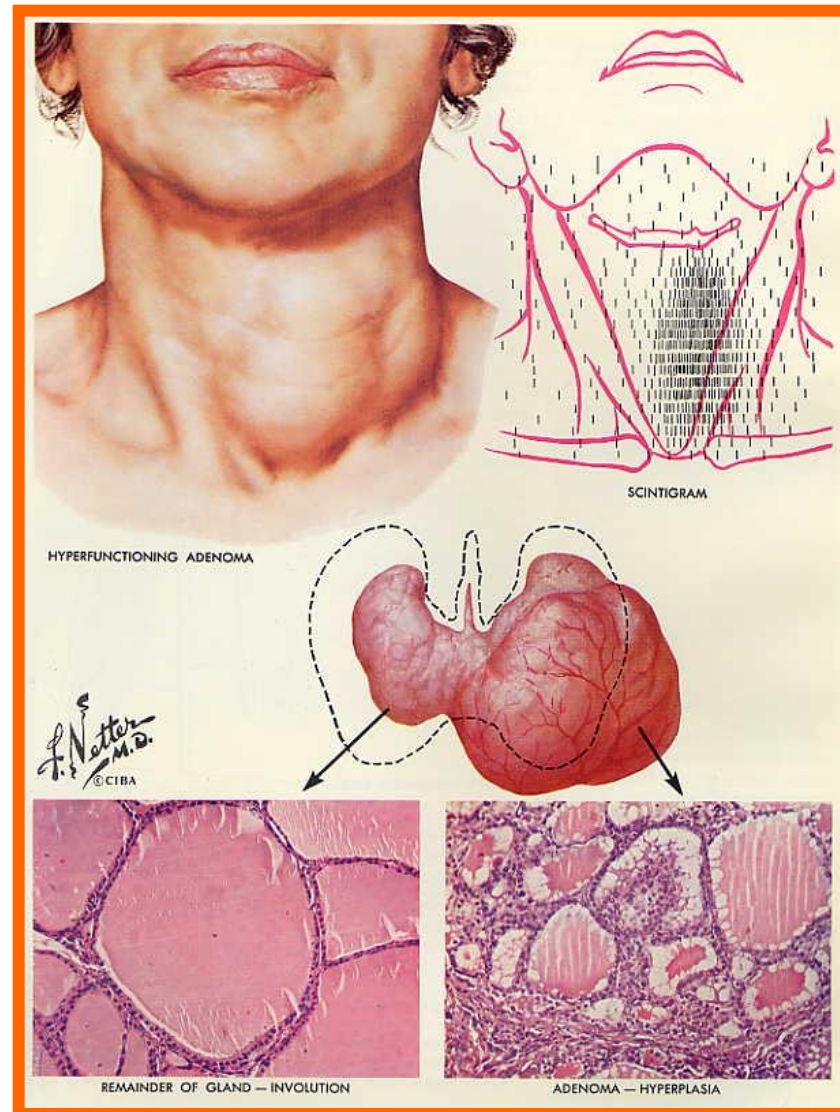
- Totale (o subtotale)
- Determina ipotiroidismo
- Non peggiora (migliora?) oftalmopatia
- Possibili danni a paratiroidi e n. laringeo ricorrente
- Importante chirurgo esperto



MORBO DI PLUMMER

- Adenoma tossico
- Ipertiroidismo non autoimmune
- Conseguente a noduli adenomatosi
 - Autonomia funzionale
 - Produzione di o.tiroidei
 - Con l'asportazione chirurgica la sintomatologia regredisce

Quadro clinico e morfo-funzionale dell'adenoma tossico



Gozzo

- Ingrossamento del collo in seguito all'aumento di volume della tiroide
- Aumento di TSH con diminuita sintesi di o.tiroidei
- Gozzo “tossico”: ipertiroidismo
- Gozzo “non tossico”: normale o ridotta secrezione di o.tiroidei

Gozzo multinodulare

- MNG è un aumento del volume della ghiandola contenente numerosi noduli
 - L'incidenza di patologia tiroidea multinodulare aumenta con l'età
 - Nella MNG i noduli hanno dimensioni differenti
 - La maggior parte delle MNG sono asintomatiche
- MNG può essere tossico o non tossico
 - La MNG tossica occorre quando si sviluppano molteplici siti nodulari di autonomia funzionale iperfunzionanti; come risultato può insorgere un fenomeno di tireotossicosi
 - La MNG tossica è più comune nell'anziano

Adenoma tossico e GMNT: Laboratorio

- TSH soppresso
- Ft4/FT3 normali o moderatamente elevate
- Ab-TPO negativi
- Ab-Tg negativi/positivi
- TRAb normali
- Colesterolo totale modestamente ridotto
- SHBG modestamente aumentata
- Tg aumentata

Ipertirodismo subclinico

- **Esogeno:**
 - pt che assumono tiroxina (terapia soppressiva del gozzo, follow up k tiroideo)
 - interferenze (iodio)
- **Endogeno:**
 - adenoma pretossico, gozzo multinodulare pretossico
 - Tiroidite autoimmune
 - Iperemesi gravidica
 - Terapia con tireostatici in corso di Basedow

Tumori tiroidei

PRIMITIVI

Differenziati

Papillare (75%)

Follicolare

Hurtle

Midollare

Anaplastico

Forme rare: linfoma primitivo, plasmocitoma, angiosarcoma

SECONDARI: MTS da melanoma, neoplasia primitiva di rene, polmone, mammella, distretto cervico-cefalico

Valutazione

I livello

Anamnesi

Esame obiettivo (ispezione, palpazione)

TSH

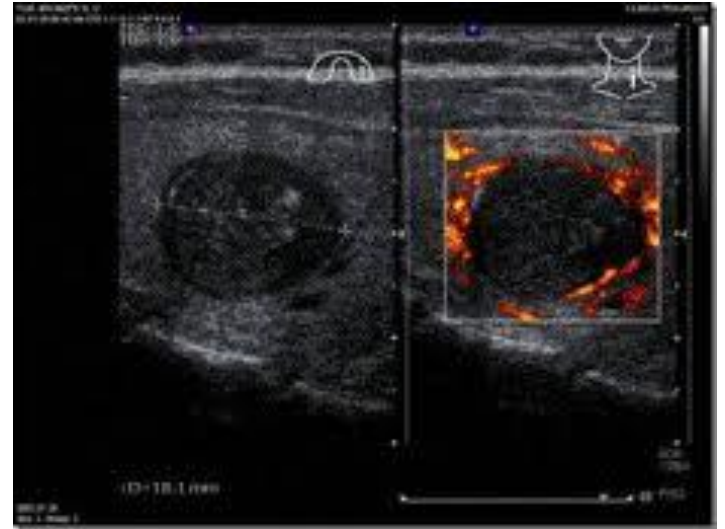
Ecografia tiroidea

II livello

FNAB (citoaspirato)

Anticorpi

Calcitonina



Terapia

Chirurgica tiroidectomia totale con
resezione linfonodale

Seguita da terapia ablativa con I 131 in casi selezionati

