
LA TIROIDE

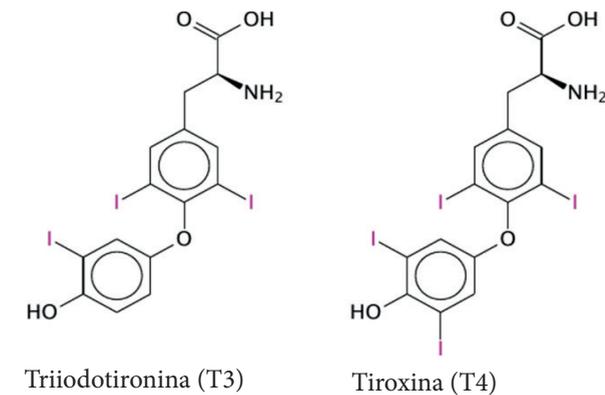
ANATOMIA, FISIOPATOLOGIA E TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO



Anatomia e aspetti fisiopatologici

La tiroide è una piccola ghiandola endocrina impari a forma di farfalla che negli adulti sani pesa circa 20 grammi ed è in grado di secernere e sintetizzare due ormoni, la **tiroxina (T4)** e la **triiodotironina (T3)**, che controllano numerose funzioni metaboliche (come ad esempio la respirazione, il battito cardiaco e la temperatura corporea) e agiscono sullo sviluppo del sistema nervoso centrale e consentono l'accrescimento e lo sviluppo dell'organismo (**figura 1**).

© **Figura 1.** Formule degli ormoni tiroidei



Anatomia

La tiroide è un organo impari e mediano, costituito da **due lobi laterali** (destro e sinistro) unito anteriormente al 1° e 2° anello tracheale dall'**istmo tiroideo**. Nel 30-50% dei casi può anche essere presente, in posizione mediana, il **lobo piramidale** che consiste in un ulteriore piccolo

lobo che diparte dall'istmo, che rappresenta il residuo della porzione terminale del tireoglossa, canale attraverso cui la tiroide durante la fase embrionale si muove dalla base della lingua fino a raggiungere il collo.

Le dimensioni anatomiche della ghiandola variano in base alla genetica individuale, al genere, all'età del soggetto e all'apporto nutrizionale dello iodio; il volume medio varia da circa 2 ml nel neonato, fino a raggiungere nell'adulto circa 9 ml nella donna e 12 ml nell'uomo.

La tiroide è circondata all'esterno della capsula da un ispessimento connettivale fibroso, la **guaina peritiroidea**, che la fissa posteriormente alla cartilagine cricoide, alla cartilagine tiroidea e ai primi anelli tracheali e, lateralmente, alla **guaina fibrosa del fascio vascolo-nervoso del collo**. Anteriormente la ghiandola prende rapporto con i muscoli sottoioidei, lateralmente con i muscoli sternocleidomastoidei e i fasci vascolo-nervosi del collo e posteriormente con la laringe, la trachea e l'esofago. Sempre posteriormente alla ghiandola, in stretta continuità, sono presenti i nervi laringei inferiori (nervi ricorrenti) e si possono localizzare le **ghiandole paratiroidi**.

La tiroide è molto vascolarizzata: è irrorata bilateralmente dalle **arterie tiroidee superiori**, rami della carotide esterna, e dalle **arterie tiroidee inferiori**, che sono rami del tronco tireocervicale e dell'arteria succlavia. Il sistema venoso è costituito dalle **vene tiroidee superiori e inferiori** ed è tributario delle vene giugulari interne e succlavia.

L'innervazione deriva principalmente dal sistema nervoso autonomo, avendo come funzione principale la regolazione del flusso sanguigno. Due importanti strutture nervose decorrono in stretta vicinanza con la tiroide: il nervo laringeo inferiore (nervo ricorrente) e il nervo laringeo superiore.

◆ I **nervi laringei inferiori o ricorrenti** emergono dal nervo vago a livello del mediastino superiore e salgono verso la regione cervicale anteriore, decorrendo ai lati della trachea, nel solco tracheo-esofageo: il nervo ricorrente di sinistra forma un'ansa sotto l'arco aortico, mentre il nervo ricorrente di destra si stacca dal vago nel punto di incrocio con l'arteria succlavia. Durante la risalita nel solco tracheo-

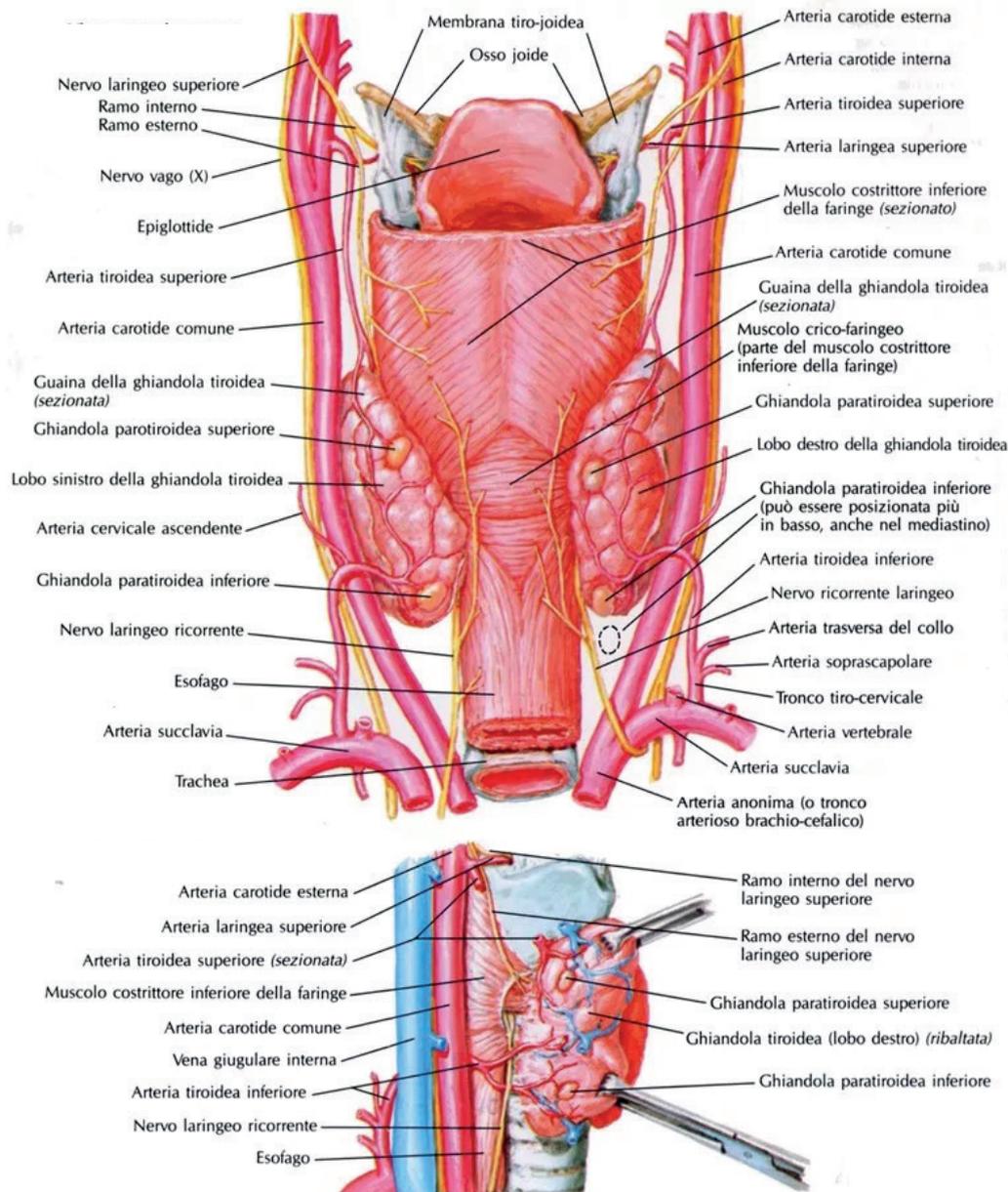
o-esofageo, ciascun ricorrente contrae intimi rapporti con l'arteria tiroidea inferiore, anche se anatomicamente molto variabili. Infine, i nervi ricorrenti penetrano in laringe in prossimità dell'articolazione tra cartilagine cricoidea e corno inferiore della cartilagine tiroidea. I nervi ricorrenti innervano i muscoli che muovono le corde vocali.

◆ Il **nervo laringeo superiore** origina nel cranio a livello del ganglio nodoso del vago, al di sotto del forame giugulare, e si dirige verso il basso e medialmente alla carotide interna verso il polo superiore della tiroide. A livello del corno superiore dell'osso ioide, in corrispondenza della biforcazione della carotide comune, si divide in due branche: un ramo interno, maggiore, con funzione solo sensitiva e un ramo esterno (nervo di Galli-Curci) prevalentemente motorio. Il nervo di Galli-Curci innerva il muscolo cricotiroideo, che tende le corde vocali.

L'innervazione della ghiandola è garantita dal sistema ortosimpatico e da quello parasimpatico; le fibre simpatiche provengono dai gangli cervicali e raggiungono le strutture ghiandolari assieme ai vasi, mentre i nervi laringei superiori e inferiori, di derivazione vagale, sono responsabili dell'innervazione parasimpatica.

La **linfa** che defluisce dalla ghiandola viene raccolta dal sistema linfatico tiroideo che drena nei linfonodi laterocervicali, nei prelaringei e in quelli paratracheali disposti intorno alla tiroide e nelle regioni centrali e laterali del collo (**figura 2**).

© **Figura 2.** Anatomia della tiroide



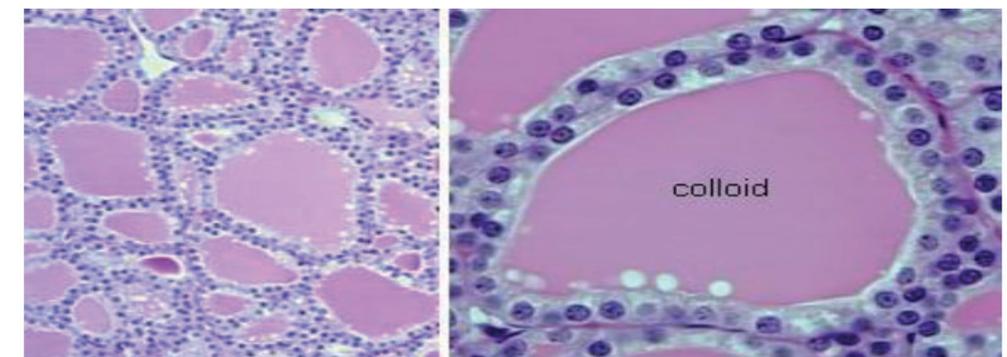
Istologia

La tiroide è una ghiandola a struttura follicolare. La **capsula fibrosa** della tiroide penetra nello stroma ghiandolare attraverso la formazione di setti creando una suddivisione parziale e incompleta in lobuli.

I **follicoli tiroidei** sono unità vescicolari sferiche cave la cui parete è formata da un unico strato di cellule epiteliali, i **tireociti**, che delimitano il lume follicolare contenente al proprio interno la **colloide tiroidea**, sostanza amorfa glicoproteica, dove è immagazzinata la **tireoglobulina (Tg)**, glicoproteina caratterizzata dalla presenza di residui tirosinici che possono venire iodati dopo ossidazione dello ioduro e condensati a formare gli ormoni tiroidei T3 e T4. La tireoglobulina è una glicoproteina iodinata secreta e riversata nel lume follicolare tramite vescicole secretorie. I tireociti sono cellule con netta polarità: il **polo basale** è adagiato sulla membrana basale, mentre il **polo apicale** delimita il lume follicolare in maniera irregolare per la presenza di numerosi microvilli. La stimolazione alla secrezione di ormoni tiroidei induce variazioni nella forma e nell'attività dei tireociti: dalla forma appiattita tipica della cellula quiescente viene assunto un aspetto colonnare e dalla membrana apicale si dipartono estroflessioni pseudopodiche che inglobano la colloide permettendone il riassorbimento tramite pinocitosi. Adiacenti alle cellule follicolari, vi sono rare **cellule parafollicolari o cellule C** che secernono calcitonina. Schematicamente, i follicoli tiroidei possono essere distinti in macrofollicoli e microfollicoli (**figura 3**).

- ◆ I **macrofollicoli** hanno notevoli dimensioni, presentano in genere un epitelio molto piatto, talvolta addirittura endoteliforme e sono ripieni di colloide intensamente cromofila. Si tratta di follicoli ipofunzionanti, la cui colloide, prodotta dalle cellule follicolari e veicolo degli

© **Figura 3.** Istologia del follicolo tiroideo



ormoni tiroidei, si accumula per essere utilizzata in caso di necessità da parte dell'organismo. In tali situazioni, la parete dei macrofollicoli si modifica; nell'epitelio follicolare compaiono i cosiddetti segmenti escretori cioè tratti della parete follicolare in cui le cellule divengono molto alte, cilindriche e in corrispondenza delle quali la colloide si presenta fluidificata; si ritiene che a livello dei segmenti escretori avvenga il riassorbimento della colloide da parte delle cellule follicolari e l'immissione in circolo degli ormoni.

- ◆ I **microfollicoli** hanno la parete formata da epitelio cubico e contengono quantità variabili di colloide scarsamente cromofila. Si tratta di follicoli funzionanti, nei quali cioè le cellule follicolari sono attivamente impegnate o a riversare in circolo gli ormoni tiroidei o a immettere la colloide all'interno dei follicoli.

Tra macro e microfollicoli esiste una gamma di follicoli nei quali le dimensioni, i caratteri dell'epitelio e della colloide possono presentare aspetti diversi.

Fisiologia della tiroide

I tireociti sintetizzano tiroxina e triiodotironina sotto il controllo del **TSH** (tireotropina) e sulla base della disponibilità dello **iodio**, costituente principale degli ormoni tiroidei.

La tiroide è sotto il controllo del TSH prodotto dall'ipofisi in risposta allo stimolo del **TRH** (Ormone di Rilascio della Tireotropina) ipotalamico, ed è regolata attraverso il feedback negativo degli ormoni tiroidei circolanti.

Il TSH, glicoproteina di 25 kDa, è costituito da una subunità α condivisa con altri ormoni glicoproteici (hCG, LH e FSH) e da una subunità β , che conferisce la specificità biologica. Il **recettore del TSH**, espresso sulla membrana plasmatica basale del tireocita, appartiene alla superfamiglia dei recettori di membrana accoppiati alle proteine G ed è costituito da sette domini transmembrana idrofobici, un dominio extracellulare legante l'ormone e un dominio carbossi-terminale citosolico.

L'interazione del TSH con il proprio recettore, che avviene attraverso un meccanismo cAMP-dipendente, stimola la captazione dello ioduro, l'or-

monosintesi e la secrezione di ormoni tiroidei modulando l'espressione dei geni per il **NIS** (cotrasportatore Na/I), la **tireoglobulina (Tg)** e la **tireoperossidasi (TPO)**. Inoltre, il TSH stimola la proliferazione e la differenziazione dei tireociti.

Biosintesi e secrezione degli ormoni tiroidei

Lo **iodio** riveste un ruolo centrale nella fisiologia della ghiandola tiroidea, essendo sia un elemento fondamentale per la sintesi degli ormoni, che un regolatore della funzione tiroidea.

Una volta introdotto nell'organismo attraverso composti iodati contenuti nel cibo, sale, acqua e preparazioni vitaminiche, lo iodio viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e distribuito nel compartimento extra-cellulare, dove afferisce anche la quantità di iodio derivata dal catabolismo degli ormoni tiroidei.

Lo iodio raggiunge il citosol delle cellule follicolari tiroidee attraverso un meccanismo di trasporto attivo, mediato dal sistema di cotrasporto NIS (Simportatore Sodio Iodio), che ne assicura un pool prontamente disponibile per la biosintesi di ormoni tiroidei, proteggendo l'organismo da una possibile carenza iodica. Il NIS trasporta, all'interno della cellula tiroidea, due ioni sodio (Na^+) insieme ad uno ione di iodio (ioduro, I^-). Affinché questo meccanismo si realizzi, le concentrazioni intra-follicolari di Na^+ devono essere mantenute basse grazie ad una pompa Na-K ATPasi, che sposta costantemente gli ioni Na^+ fuori dalle cellule follicolari per ristabilirne il giusto gradiente elettrochimico, permettendo così al NIS lo spostamento degli ioni Na^+ e I^- all'interno della cellula tiroidea.

Dopo l'ingresso nella cellula follicolare, lo ioduro deve raggiungerne la porzione apicale, poiché solo in questa sede può essere organificato. Tale spostamento è garantito da un sistema di trasporto passivo, attraverso canali specifici regolati dall'interazione TSH-recettore, uno dei quali è la **pendrina**. Raggiunta la porzione apicale della cellula, lo ioduro viene ossidato a iodio (I^0) dal perossido di idrogeno (H_2O_2) per opera dell'enzima TPO e convertito in un prodotto intermedio attivo, che viene incorporato nei residui tirosinici della Tg.

L' H_2O_2 viene generato da una di-idro-nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi in presenza di ioni calcio; anche questo processo è sotto il controllo del TSH. La TPO, inoltre, catalizza il legame dei residui iodio-tirosinici nella Tg, con formazione di **Mono-iodotirosina (MIT)** e **Di-iodotirosina (DIT)**, precursori degli ormoni tiroidei. Infine, lo iodio viene riutilizzato tramite desiodazione delle iodo-tirosine nel tireocita (**figura 4**).

Numerosi sono i modulatori del metabolismo iodico:

- ◆ **il TSH incrementa la captazione di iodio da parte della tiroide**, stimolando la produzione di Tg, TPO, NIS e H_2O_2 e modificando la distribuzione della TPO nelle vescicole;
- ◆ **la quantità di iodio disponibile modula il suo stesso metabolismo**: la carenza porta a un incremento del TSH, con successivo aumento della captazione e al rapido turn-over iodico; l'eccesso, invece, blocca l'ossidazione TPO- H_2O_2 (effetto di Wolff-Chaikoff) e riduce la sintesi di ormoni tiroidei;

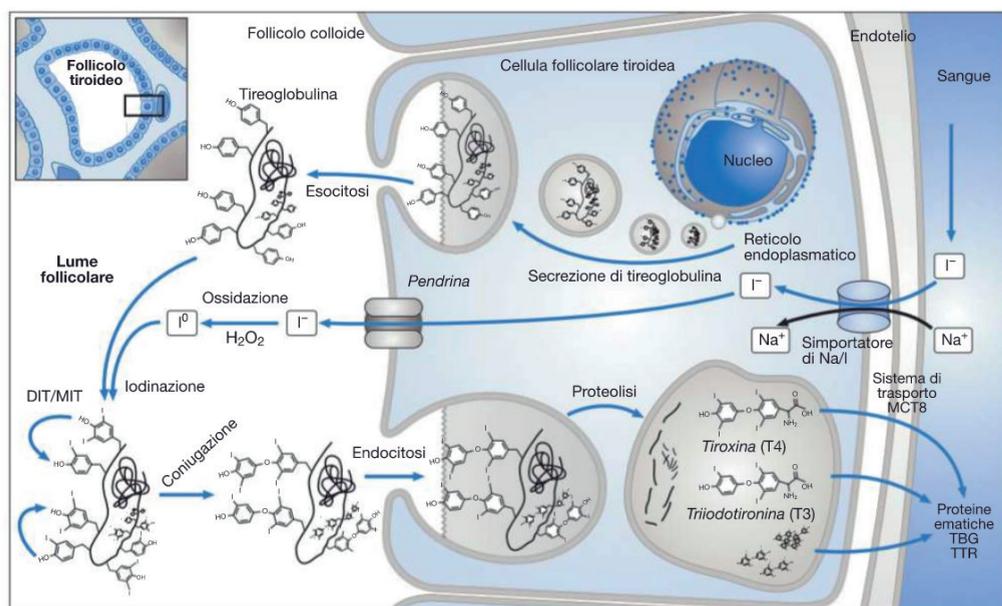
- ◆ **la tireoglobulina, in modo diretto e indiretto, determina una soppressione della trascrizione**.

Schematicamente, quindi, la biosintesi degli ormoni tiroidei può essere suddivisa in tre fasi (**figura 5**).

- ◆ **Captazione dello iodio**. La captazione di iodio dal plasma mediata da cellule tiroidee follicolari è il primo passo della sintesi degli ormoni tiroidei. L'assorbimento di iodio avviene attraverso un meccanismo di trasporto attivo guidato da un gradiente elettrochimico di sodio e mediato dalla proteina NIS, che si trova nella membrana basolaterale delle cellule follicolari. Come risultato di questo trasporto attivo la concentrazione di ioduro nei tireociti aumenta da 20 a 50 volte rispetto al plasma.
- ◆ **Sintesi della tireoglobulina**. La Tg sintetizzata nel reticolo endoplasmico viene trasferita nell'apparato di Golgi dove viene glicosilata, quindi immagazzinata in vescicole esocitotiche e liberata nella cavità del follicolo. Sulla membrana apicale della cellula, dove è pervenuto lo iodio, avvengono l'organificazione dello ioduro e la condensazione delle iodotirosine.
- ◆ **Organificazione dello ioduro e condensazione delle iodotirosine**. Tale processo prevede numerose reazioni catalizzate dall'ossidasi tiroidea (TPO). La TPO è un enzima contenente un gruppo eme grazie al quale ossida lo iodio captato dalle cellule follicolari. Lo iodio così attivato sostituisce l'idrogeno in posizione 3 o in posizione 3 e 5 dell'anello fenolico della tirosina, dando luogo alla formazione, rispettivamente, di monoiodotirosina (MIT) o diiodotirosina (DIT). La conseguente condensazione, sempre catalizzata da TPO, di una molecola di MIT con una di DIT (MIT + DIT) determina la formazione di **3,5,3'-triiodotironina (T3)**, mentre la condensazione di due molecole di DIT (DIT + DIT) determina la formazione di **3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina, T4)**.

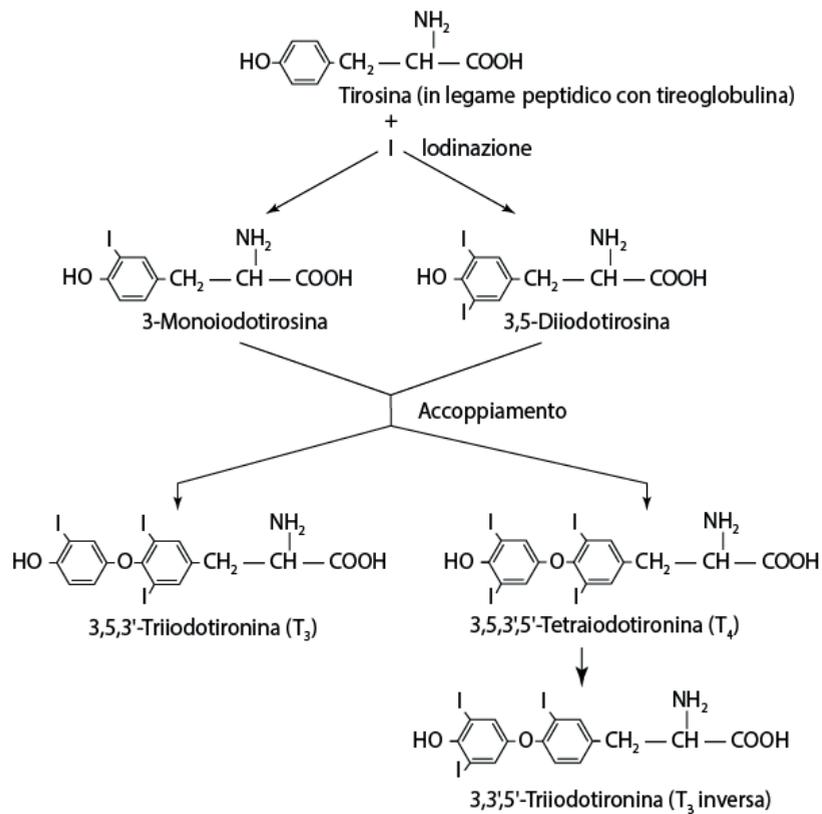
Il rilascio di T4 e T3 nel torrente ematico richiede l'idrolisi della tireoglobulina. Quest'ultima, quindi, passa dal lume del follicolo all'interno delle cellule tiroidee, mediante endocitosi della colloide. Le goccioline

© **Figura 4**. Principali vie di biosintesi e rilascio degli ormoni tiroidei



Fonte: Gasco et al., 2020.

© **Figura 5.** Sintesi degli ormoni tiroidei



di colloide all'interno del citoplasma si muovono verso la parte basale e si fondono con enzimi lisosomiali che provvedono alla proteolisi della tireoglobulina con liberazione di T₃ e T₄ che vengono, infine, rilasciati nel circolo sanguigno.

Le molecole di MIT e DIT, anch'esse liberate in seguito alla proteolisi della tireoglobulina, vengono deiodinate all'interno della cellula follicolare in modo tale da permettere il recupero dello iodio, che verrà successivamente riutilizzato nella sintesi delle iodotironine.

La sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei sono regolate da un sofisticato sistema di controllo, formato dall'**ipotalamo** e dall'**ipofisi**, due strutture anatomiche strettamente collegate fra loro, situate alla base del cranio, che rappresentano la più importante area di interconnessione fra il sistema nervoso e il sistema endocrino da cui partono gli

impulsi e gli stimoli ormonali che governano l'intero sistema endocrino. Il ruolo dell'ipotalamo è quello di secernere l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), che va a stimolare il rilascio di tireotropina (TSH) da parte dell'ipofisi.

Il TSH agisce a livello dei recettori posti sulla membrana delle cellule follicolari tiroidee, attivando, tramite una proteina G, l'**adenilato ciclasi**, che permette la produzione di **cAMP**, che, agendo come secondo messaggero, media gli effetti stimolati dal TSH quali: la sintesi di tireoglobulina, la captazione dello iodio, l'endocitosi della colloide, la proteolisi della tireoglobulina e la liberazione degli ormoni tiroidei.

La produzione e la secrezione di T₄ e T₃ da parte della tiroide sono regolate essenzialmente mediante due meccanismi, uno rappresentato dal TSH (**controllo endocrino**), inteso a mantenere costante la concentrazione degli ormoni tiroidei nel sangue, e l'altro intrinseco tiroideo, inteso a mantenere costante la scorta di ormone nella tiroide nonostante variazioni dell'apporto iodico (**autoregolazione della funzione tiroidea**).

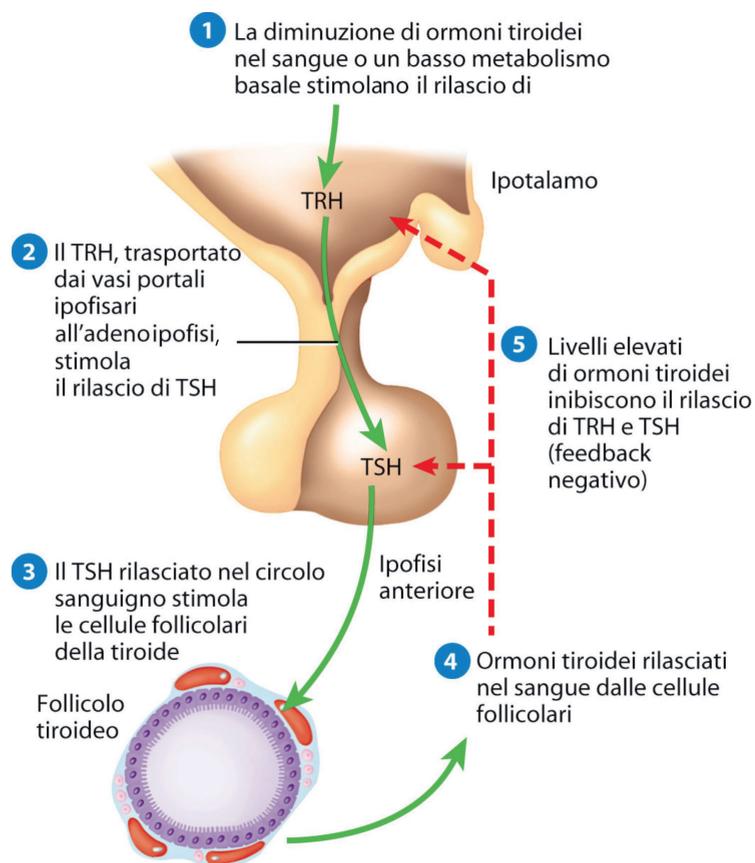
Le cellule tireotrope ipofisarie producono e rilasciano TSH primariamente controllate dalla stimolazione tonica ipotalamica tramite il TRH e dall'inibizione a feedback negativo esercitata dagli ormoni tiroidei.

Il controllo della sintesi del TRH è essenzialmente legato al **feedback negativo** esercitato dagli ormoni tiroidei. L'azione di contro-regolazione degli ormoni tiroidei è esercitata dalle frazioni libere degli ormoni stessi. In particolare, è la T₃ ad agire a livello recettoriale. La T₄ circolante viene convertita in T₃ dalle desiodasi presenti nelle cellule ipofisarie e ipotalamiche. La T₃ inibisce direttamente la sintesi del TRH a livello ipotalamico, mentre a livello ipofisario l'effetto inibitorio si esplica sia con un meccanismo diretto sulle cellule tireotrope, riducendo la produzione di TSH, sia indirettamente diminuendo la responsività delle stesse cellule al TRH.

Tra il sistema ipotalamo-ipofisi e la tiroide vi è un continuo scambio di informazioni per mantenere nei limiti della norma i livelli degli ormoni tiroidei nel sangue, infatti aumentando i livelli degli ormoni circolanti viene inibita la secrezione del TSH; invece, quando i livelli di

tali ormoni si riducono, la secrezione del TSH aumenta. Questo meccanismo di regolazione è definito feedback negativo (autoregolazione) (figura 6).

© Figura 6. Regolazione della funzione tiroidea



Trasporto degli ormoni tiroidei e azioni delle desiodasi

La T3 e la T4 sono secrete in seguito all'idrolisi della Tg e veicolate agli organi bersaglio. La T4 presente in circolo deriva esclusivamente dalla tiroide, mentre la maggior parte della T3 circolante è di origine extratiroidea, e deriva dalla desiodazione della T4 nei tessuti periferici.

Gli ormoni tiroidei in circolo sono costituiti per la maggior parte da T4 e ciò è dovuto a una velocità di produzione e secrezione di tale ormone che

è circa 10 volte maggiore di quella della T3: in totale il quantitativo di T4 rilasciato è di 80-90 µg/dl contro gli 8 µg/dl di T3. La maggior parte della T4 circolante (circa 80%) viene convertita dal fegato, dai reni e dagli organi bersaglio nella più attiva T3 o in rT3 (reverse T3), una forma di T3 biologicamente inattiva, tramite un processo di deiodazione in posizione 5' o 5' rispettivamente.

Nel plasma i due ormoni circolano in gran parte legati a proteine di trasporto degli ormoni tiroidei: la TBG (Thyroxine-Binding Globulin, una globulina specifica, la TBPA (Thyroxin Binding Prealbumin) e l'albumina.

- ◆ **TBG:** lega una molecola di T4 o di T3 (lega il 75% del T4 circolante e l'80% del T3 circolante). È una glicoproteina sintetizzata nel fegato costituita da una singola catena polipeptidica con un unico sito di legame per gli ormoni tiroidei. La concentrazione di TBG aumenta in gravidanza: in particolare, nella prima settimana raddoppia e, in risposta a tale fenomeno, la ghiandola tiroidea secerne un maggior quantitativo di T4, così da mantenere invariata la concentrazione di T4 libero.
- ◆ **TTR (transtiretina) o TBPA:** lega il 10% della T4 circolante e il 5% della T3 circolante. È caratterizzata da 4 subunità polipeptidiche identiche tra loro, costituite ognuna da 127 amminoacidi, per una massa complessiva di 55 kDa. Le 4 subunità formano un canale centrale che si sviluppa longitudinalmente e contiene due siti di legame per l'ormone, ma fisiologicamente ne viene utilizzato soltanto uno, dato che il legame dell'ormone a un sito determina una riduzione dell'affinità dell'altro sito.
- ◆ **Albumina:** lega il 20% della T4 circolante e l'11% della T3 circolante attraverso un legame aspecifico. La concentrazione di albumina nel sangue varia da 3,5 a 5,0 g/dl; ha un peso di 69 kDa e costituisce circa il 60% di tutte le proteine plasmatiche.

Oltre a essere utili per il trasporto degli ormoni tiroidei, queste proteine servono a costituire un vero e proprio deposito circolante degli ormoni tiroidei. Il legame alle proteine plasmatiche regola, inoltre, l'emivita degli ormoni tiroidei, infatti la maggiore affinità della T4 alle proteine vettrici ne spiega la

maggior emivita (8 giorni) rispetto a quella della T3 (circa 2 giorni).

L'attività biologica degli ormoni tiroidei dipende, però, dalle cosiddette frazioni libere FT3 e FT4, che ne costituiscono lo 0,03% degli ormoni circolanti e quindi non legati a proteine.

Per molti anni si è ritenuto che gli ormoni tiroidei, data la loro natura lipofila, potessero attraversare passivamente le membrane citoplasmatiche delle cellule, ma studi degli ultimi decenni in realtà hanno dimostrato che il passaggio avviene attraverso dei trasportatori.

Una volta entrati nella cellula, gli ormoni tiroidei sono veicolati da proteine di trasporto citosoliche e subiscono delle modificazioni, che ne determinano l'attivazione o l'inattivazione, ad opera di selenio-proteine chiamate **desiodasi o deiodinasi**, che sono costituite da 250-280 amminoacidi e contengono un residuo di selenocisteina nel sito attivo.

Ne sono state individuate tre distinte tipologie:

- ◆ **Desiodasi I (D1)**. È localizzata principalmente nel **fegato**, nel **rene** e nella **tiroide**; è in grado di rimuovere un atomo di iodio sia dall'anello fenolico che dall'anello tirosinico, ma presenta un'attività prevalente per la deiodinazione in posizione 5'. Essa catalizza la reazione di conversione della T4 in T3, della rT3 in 3,3'-T2 e la deiodazione dell'anello interno dei composti solfo-coniugati degli ormoni tiroidei. La sua espressione, inoltre, è ridotta in caso di ipotiroidismo ed è, invece, incrementata durante l'ipertiroidismo. Una delle caratteristiche più importanti dal punto di vista clinico della D1 è quella di essere inibita dal farmaco anti-tiroideo propiltiouracile, utilizzato nel trattamento dell'ipertiroidismo.
- ◆ **Desiodasi II (D2)**. È espressa soprattutto nel **muscolo scheletrico cardiaco**, nel **sistema nervoso centrale**, nella **cute**, nell'**ipofisi** e nella **tiroide**; anche la deiodinasi D2 presenta un'attività prevalente per la deiodazione in posizione 5' e ha una maggiore affinità per la T4 rispetto alla rT3 o T3. In caso di ipotiroidismo la produzione dell'ormone, attraverso la conversione di T4, mediante D2, può diventare una fonte importante di T3 circolante. La D2 è regolata in modo dinamico dal suo stesso substrato, la T4, così che nell'ipotiroidismo si riscontrano elevati livelli dell'enzima, mentre nell'ipertiroidismo i livelli risultano

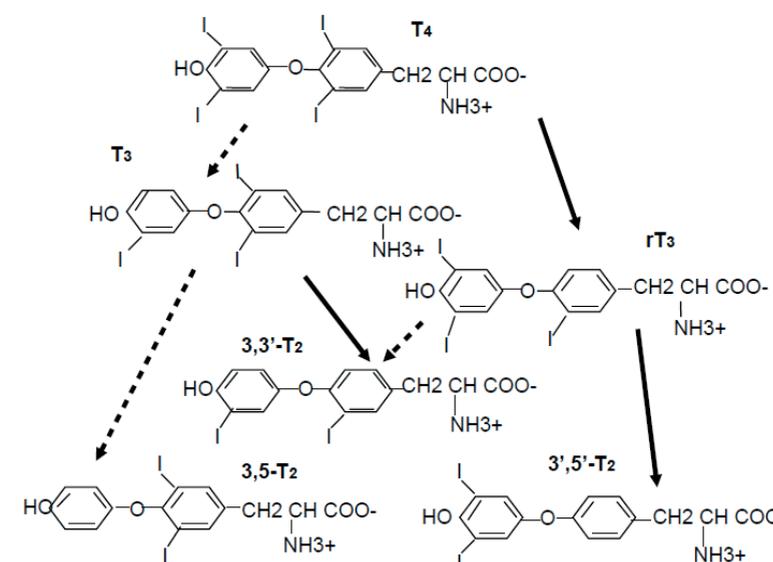
soppressi. Pertanto, la D2 sembra autoregolare il rifornimento intracellulare di T3 negli organi in cui è espressa.

- ◆ **Desiodasi III (D3)**. È espressa soprattutto nella **placenta**, nel **sistema nervoso centrale** e nel **fegato fetale**; come la D2 ha una affinità elevata per la T4, ma è in grado di rimuovere atomi di iodio solo dall'anello tirosinico.

La formazione di T3 presuppone la rimozione di un ioduro dall'anello fenolico e richiede quindi l'azione di D1 o D2. Dato che la T3 si lega ai recettori degli ormoni tiroidei con affinità molto maggiore della T4, **la T3 è considerata l'ormone tiroideo biologicamente attivo, mentre la T4 è considerato un pro-ormone**. La rimozione di ioduro dall'anello tirosinico produce invece 3,3',5'-triiodotironina (**rT3**), che è considerata un metabolita inattivo della T4. Deiodinazioni successive producono poi ulteriori derivati (T2, T1, T0), che risultano inattivi.

Le deiodinazioni della T3 possono essere interpretate quindi come reazioni di degradazione dell'ormone tiroideo attivo, piuttosto che reazioni di biosintesi di altri ormoni tiroidei (**figura 7**).

© **Figura 7.** Deiodinazione periferica degli ormoni tiroidei (le linee tratteggiate rappresentano la deiodinazione dell'anello esterno)



Metabolismo periferico ed escrezione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei, oltre alle modificazioni strutturali mediate dalle desiodasi, vengono anche metabolizzati dal fegato ed escreti nella bile sotto forma di metaboliti glucoronoconjugati e solfoconjugati. Infatti, il 40% della T4 è desiodato a T3 dalle D1 e D2, il 40% è trasformato in rT3 dalla D3 e il 20% è secreto dalla bile.

La T3, oltre a essere ulteriormente desiodata a MIT e DIT inattive, viene anch'essa trasformata in derivati acetici, glucuronici e solfoconjugati. La tiroxina, come detto precedentemente, viene eliminata lentamente dall'organismo, con un'emivita di 6-8 giorni. Nell'ipertiroidismo, l'emivita è ridotta a 3-4 giorni, mentre nell'ipotiroidismo può raggiungere i 9-10 giorni. Queste variazioni probabilmente riflettono alterazioni della velocità del metabolismo dell'ormone. In condizioni associate a un aumento del legame alla TBG, come ad esempio in gravidanza, l'eliminazione è rallentata. L'aumento della TBG è dovuto all'incremento, indotto dagli estrogeni, del contenuto di acido sialico nella TBG sintetizzata che determina una riduzione della clearance della TBG. Si osserva l'effetto opposto quando vi è un ridotto legame alle proteine degli ormoni tiroidei o quando il legame alle proteine viene inibito da alcuni farmaci (ad esempio, glucocorticoidi, androgeni, antiepilettici). La T3, che si lega meno avidamente alle proteine, ha un'emivita di circa un giorno.

Meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei

L'ormone tiroideo T3 è il principale mediatore degli effetti determinati dagli ormoni tiroidei, in quanto la maggior parte dell'ormone T4 viene trasformato in T3 attraverso un processo di desiodazione da parte dell'enzima desiodasi.

Le azioni fisiologiche dell'ormone T3 sono mediate dalla sua interazione con specifici recettori nucleari denominati **Thyroid Hormone Receptors (THRs)**. Tutti i THRs hanno una simile struttura organizzata in domini:

- ◆ un dominio N-terminale chiamato **A/B domain**;

- ◆ un dominio centrale dedicato al legame col DNA denominato **DNA-binding domain (DBD)**;
- ◆ una hinge region C-terminale contenente il segnale di localizzazione nucleare e un dominio per il legame col ligando detto **ligand-binding domain (LBD)**.

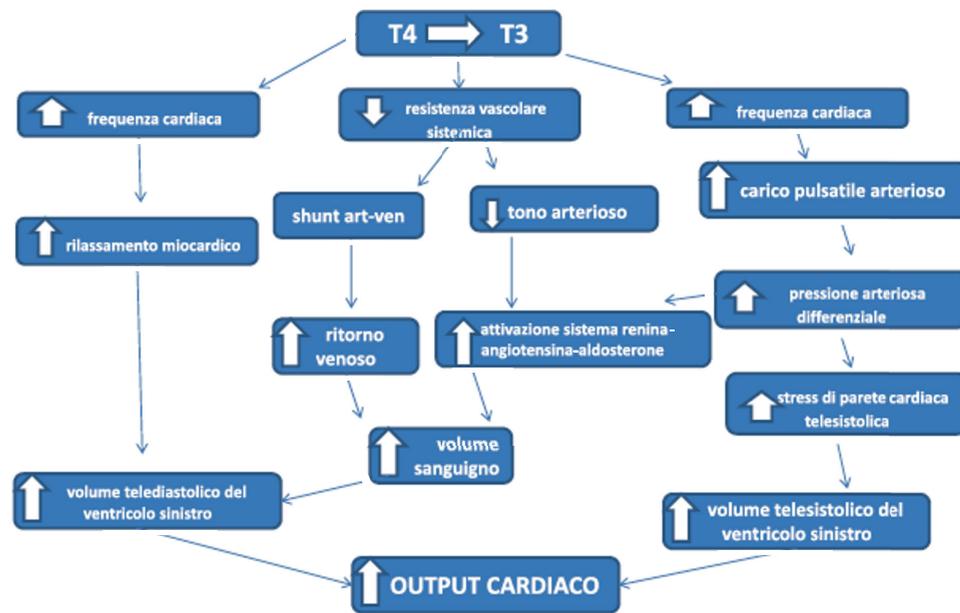
Le diverse isoforme del THR vengono codificate da due geni distinti, denominati $THR\alpha$ (NR1A1) e $THR\beta$ (NR1A2), localizzati nell'uomo nelle regioni cromosomiali 17q11.2 e 3p24.3. Il trascritto primario di entrambi i geni viene sottoposto a diversi eventi di splicing alternativo dando luogo a multiple isoforme proteiche dei recettori che differiscono nella composizione amminoacidica e nelle proprietà biologiche.

Nonostante i geni $THR\alpha$ e $THR\beta$ siano ubiquitariamente espressi nei tessuti, le diverse isoforme mostrano un profilo di espressione regolato sia temporalmente che spazialmente durante lo sviluppo. Nell'adulto i livelli di espressione delle varie forme recettoriali sono differentemente regolati nei diversi tessuti: l'**isoforma α** media l'azione del T3 durante lo sviluppo nel cuore, nello scheletro e nell'intestino, e controlla la temperatura corporea e l'attività cardiaca; l'**isoforma $THR\beta 1$** è prevalentemente espressa nel fegato; l'espressione della **isoforma $\beta 2$** è limitata all'ipotalamo, alla ghiandola pituitaria, alla coclea e alla retina. Sia $THR\beta 1$ che $THR\beta 2$ sono necessari per la regolazione dell'asse ipotalamico-pituitario-tiroideo.

L'azione degli ormoni tiroidei si esplica nei tessuti bersaglio attraverso meccanismi genomici e non genomici (**figura 8**).

- ◆ Le **azioni genomiche** sono mediate dal legame dell'ormone allo specifico **recettore nucleare tiroideo THR** che ne permette la traslocazione nel nucleo dove essi regolano la trascrizione di determinati geni legandosi a siti specifici sul DNA, riconosciuti come **elementi responsivi dell'ormone tiroideo (TREs)**. Così, l'effetto genomico si traduce principalmente in una regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare. Sulla base degli effetti del ligando sulla trascrizione, gli **elementi responsivi** possono essere classificati come **positivi (pTRE)** o **negativi (nTRE)**. Il legame dell'ormone al

© **Figura 8.** Effetti genomici e non genomici degli ormoni tiroidei



recettore quando questo lega pTREs porta alla dissociazione del co-repressore e al reclutamento dei coattivatori e quindi all'attivazione dell'espressione genica. Quando invece si ha il legame con nTREs, il recettore per gli ormoni tiroidei attiva l'espressione genica in assenza del ligando e il legame dell'ormone porta alla repressione della trascrizione.

- ◆ Le azioni dell'ormone tiroideo che non dipendono dal legame con il THR vengono definite **non-genomiche**. Questi effetti sono causati dall'interazione con proteine che non sono direttamente coinvolte nella regolazione dell'espressione genica. Tali effetti si caratterizzano per la rapidità d'insorgenza (secondi o minuti), per il fatto di non necessitare di nuova sintesi proteica, e per l'utilizzo di vie di segnalazione che originano nella membrana cellulare e che coinvolgono, in genere, l'attivazione di protein chinasi. Il risultato è normalmente un aumento dell'attività di alcune proteine importanti per il metabolismo cellulare, come alcuni trasportatori ionici (specialmente della pompa sodio-potassio).

Effetti degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei stimolano la proliferazione e la differenziazione di diversi tessuti e sono dotati di numerosi effetti metabolici. Intervengono quindi generando effetti:

- ◆ **sullo sviluppo neuronale e scheletrico fetale:** sebbene gli ormoni tiroidei siano in grado di attraversare la barriera placentare mediante i trasportatori MCT8 e MCT10, la tiroide fetale deve provvedere alla sintesi degli ormoni stessi per un corretto bilancio ormonale. Questo processo inizia sin dalla 11a settimana di gestazione. Il difetto di T3 nella vita fetale porta al quadro di cretinismo. Gli ormoni tiroidei favoriscono la neuronogenesi, la migrazione neuronale, l'arborizzazione dendritica, la crescita assonale, la sinaptogenesi nonché la differenziazione e la migrazione delle cellule gliali. Sono indispensabili anche per la maturazione e la crescita somatica, sia attraverso un'azione diretta sui nuclei di ossificazione dell'epifisi sia indirettamente (aumentando la sintesi del GH);
- ◆ **sul consumo di ossigeno:** il livello di ossigeno a riposo è aumentato in presenza di elevati livelli di ormoni tiroidei e viceversa;
- ◆ **sul sistema cardiovascolare:** gli ormoni tiroidei hanno un effetto cronotropo e inotropo sul cuore. Questo fenomeno può in parte essere attribuito al fatto che alti livelli di ormoni provocano un aumento dei recettori β -adrenergici nel muscolo cardiaco. Gli ormoni agiscono anche direttamente sulla contrattilità miocardica e sulla frequenza cardiaca, aumentando la sintesi della catena α della miosina e modulando il flusso ionico trans-cellulare, riducono le resistenze vascolari attraverso un'azione sull'ossido nitrico sintasi, con conseguente vasodilatazione, e potenziano l'azione delle catecolamine circolanti attraverso l'aumento dell'espressione dei recettori β -adrenergici;
- ◆ **emopoietici:** gli ormoni tiroidei causano un aumento dell'eritropoiesi probabilmente collegato all'incremento del consumo di ossigeno;
- ◆ **sul sistema endocrino:** in carenza di ormoni tiroidei si assiste a un aumento dei livelli di prolattina e a una ridotta risposta al GH. Al-

très un aumento di ormoni tiroidei causa in generale un incremento del metabolismo e della clearance degli ormoni in generale e dei farmaci;

- ◆ **sull'osso e sul muscolo:** gli ormoni tiroidei hanno un ruolo di stimolo sul turnover del tessuto osseo contribuendo al rimodellamento, agendo direttamente sulla matrice proteica e indirettamente sulla mineralizzazione.

Gli ormoni tiroidei esercitano inoltre effetti sul metabolismo basale e sul metabolismo glucidico, lipidico e proteico:

- ◆ **metabolismo glucidico:** aumentano l'assorbimento intestinale di glucosio, la sua captazione a livello muscolare e del tessuto adiposo, stimolano la glicogenolisi e la gluconeogenesi, e potenziano l'azione dell'insulina e delle catecolamine;
- ◆ **metabolismo lipidico:** gli ormoni tiroidei esercitano un'azione di promozione della lipolisi (utilizzo delle riserve di grassi per scopi energetici) con conseguente rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo;
- ◆ **metabolismo proteico:** in condizioni fisiologiche, gli ormoni tiroidei favoriscono la sintesi proteica.

La funzione della tiroide nelle diverse fasce d'età

La funzione tiroidea varia nelle diverse epoche della vita e questo riflette il diverso fabbisogno di iodio lungo il corso della vita di un individuo.

Durante la gravidanza la corretta funzionalità della tiroide materna è essenziale per garantire la salute della gestante e il corretto sviluppo, soprattutto cerebrale, del nascituro. Questo particolare momento della vita della donna determina una serie di modificazioni fisiologiche della funzionalità tiroidea attraverso diversi meccanismi:

- ◆ aumento del volume plasmatico e della quantità di sangue circolante. Favorendo la diluizione degli ormoni tiroidei nel sangue, l'aumento del volume plasmatico e della quantità di sangue circolante stimolano l'attività secretoria della tiroide, al fine di mantenere stabile

la concentrazione plasmatica degli stessi ormoni tiroidei. L'aumento del volume plasmatico e della quantità di sangue circolante continua per tutta la gravidanza;

- ◆ gli estrogeni stimolano la sintesi epatica di globulina legante la tiroxina (Thyroxine-Binding Globulin o TBG) con conseguente aumento della concentrazione plasmatica degli ormoni tiroidei e riduzione della quota libera, biologicamente attiva;
- ◆ il passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei riduce ulteriormente la concentrazione plasmatica di FT4 materna;
- ◆ l'aumentata secrezione di β hCG determina, in virtù dell'omologia strutturale con la subunità α del TSH, un'aumentata ormonosintesi;
- ◆ l'incremento dell'escrezione renale di iodio e il suo passaggio transplacentare ne spiegano l'aumentato fabbisogno.

Nel feto, invece, l'ormonosintesi inizia dall'XI-XII settimana di gestazione e prima di tale periodo il fabbisogno ormonale dell'embrione è sostenuto dal passaggio transplacentare della T4 materna, che continuerà a contribuire a tale fabbisogno fino a completa maturazione della ghiandola. Al momento della nascita, i livelli di TSH aumentano e parallelamente anche quelli di FT4 e FT3, che rimangono elevati nei primi giorni di vita post-natale per rispondere alle aumentate richieste metaboliche del neonato.

Nell'infanzia, le concentrazioni sieriche di TSH e FT3 tendono a essere maggiori rispetto all'età adulta, quindi nella valutazione degli esami ormonali è opportuno prendere in considerazione i valori di riferimento specifici per l'età.

Durante la senescenza si determinano modificazioni come la riduzione delle dimensioni dei follicoli e del numero dei tireociti che, insieme alla ridotta secrezione di TSH ipofisario, possono comportare la ridotta produzione e secrezione di T4 a cui però non corrisponde una ridotta concentrazione sierica di FT4 per il concomitante decremento del metabolismo periferico.

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una sindrome clinica e biochimica caratterizzata dalla riduzione degli ormoni tiroidei o dall'azione insufficiente di questi a livello dei diversi tessuti.

In Italia si stima che questa patologia abbia un'incidenza annua di circa **2 persone ogni 1.000** e una prevalenza nella popolazione generale variabile tra il 2% e il 7%, con un rapporto femmine/maschi di 5:1.

Eziopatogenesi e classificazione

È possibile classificare l'ipotiroidismo, dal punto di vista eziologico, in:

- ◆ **primitivo o primario** (95-97% dei casi da disfunzione della tiroide), che può essere sostenuto da una patologia tiroidea congenita (ipotiroidismo congenito) o acquisita (ipotiroidismo acquisito), che determina una ridotta secrezione di ormoni tiroidei (T3, T4) con conseguente aumento compensatorio del TSH;
- ◆ **centrale** che può essere distinto in **secondario**, se dovuto a patologia ipofisaria, oppure **terziario**, rarissimo e dipendente da disfunzione ipotalamica;
- ◆ **periferico** (da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei, RTH), quando è presente un'alterazione recettoriale, a livello dei vari organi e tessuti, che blocca o riduce l'azione degli ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo primitivo o primario

L'**ipotiroidismo congenito** è una condizione caratterizzata da un deficit congenito nella produzione degli ormoni tiroidei. Si stima che nelle zone a elevato apporto iodico la sua incidenza sia di 1:3.000-1:4.000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 2,5/1,13. L'incidenza si riduce con l'attuazione dei programmi di iodoprofilassi, con un miglioramento nelle zone a più efficace profilassi iodica.

Le cause dell'ipotiroidismo congenito sono di tipo malformativo e comprendono **agenesia** (completa mancanza della ghiandola), **disgenesia** (anomalo sviluppo ghiandolare), **ectopia** (tessuto tiroideo non localizzato come di norma nella regione anteriore del collo), che può essere parziale o totale, oppure **ipoplasia** (sviluppo incompleto della tiroide).

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei in epoca perinatale sono molteplici. In primo luogo, i danni nello sviluppo del sistema nervoso centrale possono determinare grave ritardo mentale (cretinismo endemico), con quadri clinici variabili (postura ipotonica, ittero neonatale, aspetto mixedematoso, ernia ombelicale, ritardo della crescita, della maturazione cartilaginea e dell'ossificazione, manifestazioni neurologiche gravi o deficit cognitivi lievi).

L'adeguata terapia ormonale sostitutiva con **levotiroxina sodica (LT4)**, attuata precocemente entro la seconda settimana di vita, consente di prevenire le manifestazioni dell'ipotiroidismo congenito. Per tale motivo in Italia, dal 1992, è previsto lo screening neonatale per l'individuazione di alcuni disordini metabolici, incluso quello per l'ipotiroidismo congenito, che si basa sul prelievo di un piccolo campione di sangue dal tallone del bambino, entro le 48 ore di vita, per effettuare il dosaggio di TSH e dell'FT4.

L'**ipotiroidismo acquisito**, invece, è una forma di ipotiroidismo in cui le eziologie principali, a parte quelle **iatrogene** (asportazione chirurgica della ghiandola, terapia radiometabolica con Iodio-131, radioterapia esterna per tumori toracici o del distretto testa-collo), sono la **tiroidite cronica linfocitaria (di Hashimoto)** e, nelle zone ad insufficiente apporto di iodio, la **carenza iodica**, causa più frequente di ipotiroidismo a livello globale.

Inoltre, possono essere presenti fasi di ipotiroidismo durante la storia naturale delle tiroiditi subacute, post-partum e silenti, oltre che forme di ipotiroidismo da farmaci (amiodarone, litio, interferone, inibitori di tirosin-chinasi).

La **tiroidite cronica autoimmune (TCA)**, o linfocitaria, è la tireopatia autoimmune più comune e causa principale di ipotiroidismo nelle aree

geografiche ad adeguato apporto di iodio; colpisce soprattutto il sesso femminile rispetto a quello maschile in rapporto F:M=4-20:1.

Ne esistono due varianti: quella associata a gozzo (tiroidite di Hashimoto) e la variante atrofica, che differiscono in relazione all'infiltrato linfocitario, alla fibrosi, all'iperplasia delle cellule follicolari della tiroide, ma non per il meccanismo fisiopatologico.

Nella **variante associata a gozzo** (tiroidite di Hashimoto) vi è, in ogni caso, un'importante infiltrazione linfocitaria costituita da linfociti CD4+ e CD8+ attivati e linfociti B, con formazione di centri germinativi, atrofia dei follicoli accompagnata da metaplasia ossifila, assenza di colloide di grado lieve-moderato. Nella **variante atrofica** la fibrosi è molto più estesa, l'infiltrazione linfocitaria meno marcata e i follicoli tiroidei sono quasi completamente assenti. La tiroidite atrofica rappresenta lo stadio finale della tiroidite di Hashimoto.

La TCA è un modello di malattia autoimmune organo-specifica ed è il risultato di una complessa interazione tra predisposizione genetica alla autoimmunità, fattori costituzionali e influenze ambientali.

Nella patogenesi della TCA è coinvolta sia l'immunità cellulo-mediata che l'immunità umorale. I **meccanismi cellulo-mediati** hanno un ruolo fondamentale nell'inizio e nell'evoluzione della TCA; è stato dimostrato il ruolo dei linfociti T citotossici nel danno cellulare tramite il rilascio di mediatori citolitici solubili come le perforine e l'espressione di Fas-ligando che, interagendo con Fas espresso sui tireociti, ne indurrebbe l'apoptosi. I **meccanismi umorali** non sono del tutto chiari e sembrano avere un ruolo secondario.

Classicamente, gli autoanticorpi che si riscontrano nei pazienti con TCA sono AbTPO nel 95% dei casi e AbTg nel 50-60%. In alcuni casi, si possono riscontrare anche anticorpi diretti contro il TSHR con capacità bloccante la sua funzione (TRAb blocking, TRAb-B).

Nella storia naturale della tiroidite di Hashimoto la comparsa di ipotiroidismo è preceduta da una lunga fase, che può durare anche anni, in cui la funzione tiroidea è conservata.

Negli stadi precoci la distruzione della tiroide e il rilascio degli ormoni ti-

roidi possono provocare una tireotossicosi transitoria caratterizzata dalla soppressione sierica di TSH e da concentrazioni elevate di FT3 e FT4.

Le fasi successive sono caratterizzate da **eutiroidismo**, sostenuto dalle capacità funzionali della ghiandola. L'esaurimento precoce o tardivo di tali capacità funzionali, a causa dalla distruzione della ghiandola, può determinare ipotiroidismo evidenziabile precocemente dal progressivo aumento dei valori sierici di TSH. L'associazione tra TSH elevato e FT3 e FT4 normali determina un **ipotiroidismo subclinico**.

Con l'ulteriore progressione del danno tiroideo, la concentrazione sierica di FT4 si abbassa e la combinazione tra TSH elevato e FT4 basso determina l'**ipotiroidismo manifesto**. Tuttavia, l'insorgenza di ipotiroidismo in corso di tiroidite di Hashimoto non è un evento costante o necessariamente correlato alla storia naturale della malattia. Infatti, il decorso clinico può essere vario: molti pazienti conservano una normale funzionalità tiroidea per tutta la vita mentre altri, in fasi tardive o addirittura precoci della malattia, manifestano ipotiroidismo sub-clinico o conclamato e necessitano, quindi, di terapia sostitutiva.

Ipotiroidismo da gravidanza

La gravidanza rappresenta un evento che modifica in modo rilevante la funzione della tiroide. Infatti, poiché la sintesi di tiroxina da parte del feto inizia tra la XVIII e la XX settimana, fino alla metà della gestazione il feto è totalmente dipendente dalla produzione materna degli ormoni tiroidei.

Dopo il concepimento, per effetto estrogenico, aumenta la sintesi della TBG, cresce fino al 50% la produzione degli ormoni T3 e T4 e, di conseguenza, aumenta fino a raddoppiare anche il fabbisogno di iodio. Il livello degli ormoni tiroidei raggiunge un plateau nel secondo trimestre e rimane elevato fino al termine della gravidanza.

Il TSH diminuisce nel primo trimestre di gravidanza per effetto della β -hCG che, avendo una struttura simile a quella dell'ormone tireostimolante, agisce come agonista sui recettori delle cellule dei follicoli tiroidei e determina l'inibizione del TSH stesso. La β -hCG raggiunge i livelli più elevati alla fine del primo trimestre per cui, in questo periodo della gestazione, il valore del TSH può risultare

anche molto basso, come risultato del feed-back negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Nel secondo e terzo trimestre progressivamente il TSH tende a risalire, senza però mai raggiungere, in una situazione fisiologica, i livelli extra gravidanza e, con il progredire della gravidanza, i livelli di FT4 diminuiscono.

La gravidanza rappresenta, dunque, una situazione di stress per la tiroide materna che si può tradurre nel quadro dell'ipotiroidismo in caso di limitata riserva tiroidea. Inoltre, nelle donne con patologia autoimmune, anche se eutiroidee prima della gravidanza, vi è un aumentato rischio di tiroidite post-partum.

La prevalenza di elevati livelli di TSH nella popolazione di donne in età fertile aumenta nelle aree dove l'apporto di iodio è insufficiente; la principale causa di ipotiroidismo in gravidanza, infatti, è rappresentata proprio dalla carenza di iodio mentre la patologia autoimmune rappresenta la seconda causa.

Altre cause, meno frequenti, di ipotiroidismo in gravidanza sono: gli esiti della chirurgia tiroidea, l'ablazione con radioiodio, l'utilizzo di farmaci che interferiscono con il metabolismo degli ormoni tiroidei (ad esempio, amiodarone), l'ipotiroidismo congenito e, infine, l'ipotiroidismo centrale dovuto a patologie dell'ipotalamo o dell'ipofisi.

Ipotiroidismo da farmaci

Alcuni farmaci sono in grado di indurre ipotiroidismo. I più noti sono l'amiodarone (farmaco antiaritmico che per l'elevato contenuto di iodio può causare ipotiroidismo sia attraverso l'effetto Wolff-Chaikoff – fenomeno autoregolatorio che inibisce la formazione di ormoni tiroidei all'interno del follicolo della tiroide – sia provocando una particolare forma di tiroidite), il litio (utilizzato nel trattamento della depressione e dei disturbi bipolari; si concentra nei tireociti e interferisce con i loro processi metabolici) e l'interferone (usato come terapia per alcune neoplasie e nel trattamento dell'epatite B e C; può slatentizzare una tiroidite autoimmune o provocare una forma di tiroidite distruttiva).

Alcuni farmaci biologici (in particolare gli inibitori di tirosin-chinasi) sono incapaci di interferire con la secrezione del TSH e con il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei.

In genere, queste forme di ipotiroidismo iatrogeno sono transitorie e regrediscono con la sospensione del trattamento.

Ipotiroidismo centrale

Rappresenta meno dell'1% dei casi di ipotiroidismo ed è circa 1.000 volte più raro dell'ipotiroidismo primario. Raramente possono essere osservati casi familiari, mentre nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo centrale si verifica come forma sporadica e può interessare pazienti di qualsiasi età. Inoltre, a differenza di quanto si osserva nel caso dell'ipotiroidismo primario, non c'è prevalenza nel sesso femminile. Questa forma di ipotiroidismo può essere sostenuta da una ridotta secrezione del TSH da parte dell'ipofisi anteriore (**ipotiroidismo secondario**) o da una ridotta secrezione ipotalamica del TRH (**ipotiroidismo terziario**).

Le principali cause di ipotiroidismo secondario includono tumori ipofisari, necrosi post-partum dell'ipofisi (sindrome di Sheehan), traumi, ipofisiti, tumori non ipofisari quali il craniofaringioma, malattie infiltrative e mutazioni inattivanti il gene per il TSH o per il suo recettore.

L'ipotiroidismo terziario, invece, può essere provocato da qualsiasi alterazione che danneggi l'ipotalamo o il flusso ematico portale ipotalamo-ipofisario (tumori, traumi, terapia radiante o malattie infiltrative), ma può anche essere causato da mutazioni del gene per il recettore del TRH. La maggior parte dei pazienti con ipotiroidismo centrale ha livelli di TSH bassi in presenza di bassi valori di FT4.

Ipotiroidismo periferico

L'ipotiroidismo da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei rappresenta la causa più rara di ipotiroidismo ed è sostenuto da una ridotta o assente risposta dei tessuti bersaglio all'azione degli ormoni tiroidei. È un raro disordine, usualmente trasmesso come tratto autosomico dominante, causato da una mutazione del gene per la forma β del recettore nucleare della T3, che ne riduce l'affinità per il ligando. Il recettore mutato porta a una ridotta attività fisiologica degli ormoni tiroidei sulle cellule bersaglio e può inibire l'azione dei recettori non mutati (dominanza negativa). La maggior parte dei pazienti con questo disordine è **eutiroidea**; frequente la presenza di tachicardia e gozzo e, in una percentuale non trascurabile, difficoltà di apprendimento, iperattività e riduzione dell'udito.

Il riscontro della malattia è spesso casuale: alti valori di FT4 e FT3 con TSH alto o inappropriatamente normale portano al sospetto clinico e solo l'indagine genetica, mediante ricerca delle mutazioni inattivanti il recettore della T3, può permettere la diagnosi (tabella 1).

Ipotiroidismo conclamato e subclinico

Da un **punto di vista clinico-laboratoristico** si possono poi distinguere:

- ◆ l'ipotiroidismo conclamato: caratterizzato da un'**elevata concentrazione sierica di TSH** in presenza di **bassi livelli di FT3 e FT4**, con chiari segni e sintomi di ipotiroidismo;
- ◆ l'ipotiroidismo subclinico: caratterizzato da un'**elevata concentrazione sierica di TSH** in presenza di **normali valori di FT3 e FT4**, con sfumati o assenti segni e sintomi di ipotiroidismo. I pazienti con ipotiroidismo subclinico vengono classificati in due gruppi: quelli con TSH ≤ 10 mU/L (ipotiroidismo subclinico lieve; circa il 75-90% dei casi) e

quelli con TSH >10 mU/L (ipotiroidismo subclinico severo; circa il 10-25% dei casi).

Quadro clinico e inquadramento diagnostico

La presentazione clinica dell'ipotiroidismo dipende dal grado del deficit degli ormoni tiroidei e dalla rapidità della riduzione in circolo di questi ormoni, che fisiologicamente agiscono su tutti i tessuti dell'organismo sia incrementando l'attività metabolica delle cellule che promuovendo l'espressione di specifici geni.

Il quadro clinico è caratterizzato da segni e sintomi più o meno marcati a seconda della gravità e della durata dell'ipotiroidismo, ed è meno evidente e meglio tollerato quando ha un'insorgenza graduale (come nella maggior parte degli ipotiroidismi primari), rispetto a quando si sviluppa acutamente, come ad esempio dopo un intervento di tiroidectomia o per una improvvisa sospensione della terapia tiroxinica.

I sintomi sono numerosi e comprendono stanchezza, depressione, intolleranza al freddo, incremento di peso, stipsi, i capelli perdono qualità o diventano sottili, le sopracciglia possono diradarsi e le unghie possono diventare fragili. Si può anche manifestare un ingrossamento della lingua, voce roca e fenomeni di apnea notturna.

L'alterazione più peculiare a livello cutaneo è il **mixedema**, che consiste in un caratteristico ispessimento del connettivo dermico e sottocutaneo in rapporto ad accumulo extracellulare e interfibrillare di glicosaminoglicani altamente idrofili, da cui la ritenzione idrica. Al tatto si apprezza una consistenza pastosa del derma cutaneo e del sottocutaneo, per cui la pressione digitale non comporta la formazione della fovea. La cute appare diffusamente pallida con sfumatura giallognola, tumida, fredda e secca per ridotta attività delle ghiandole sudoripare e sebacee.

Nella donna possono presentarsi **alterazioni del ciclo mestruale**, che vanno dall'assenza o rara comparsa dei flussi mestruali alla presenza di flussi ravvicinati o abbondanti. Queste turbe del ciclo mestruale si traducono spesso in cicli anovulatori con ridotta fertilità, peraltro

◎ **Tabella 1.** Classificazione eziologica dell'ipotiroidismo

Primitivo
<i>Congenito</i> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Agenesia ghiandolare ◆ Ectopia ghiandolare ◆ Ipoplasia ◆ Disormonogenesi ◆ Forme transitorie
<i>Acquisto</i> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Da carenza iodica ◆ Tiroidite cronica autoimmune ◆ Post chirurgico ◆ Post terapia radiometabolica ◆ Fasi ipotiroidee della tiroidite subacuta, postpartum e silente ◆ Da farmaci (amiodarone, interferone, litio, inibitori di tirosin-chinasi)
Centrale
<i>Secondario</i> Da patologia ipofisaria
<i>Terziario</i> Da patologia ipotalamica
Periferico
Resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei

Fonte: Lombardo, Lenzi, 2017.

giustificati da un frequente stato iperprolattinemico concomitante. Inoltre, nelle pazienti ipotiroidee vi è un rischio maggiore di **aborto precoce**.

Negli uomini ipotiroidei si possono avere **bassi livelli sierici di testosterone libero** che si normalizzano dopo la correzione dell'ipotiroidismo, riduzione della libido, disfunzione erettile ed eiaculazione ritardata.

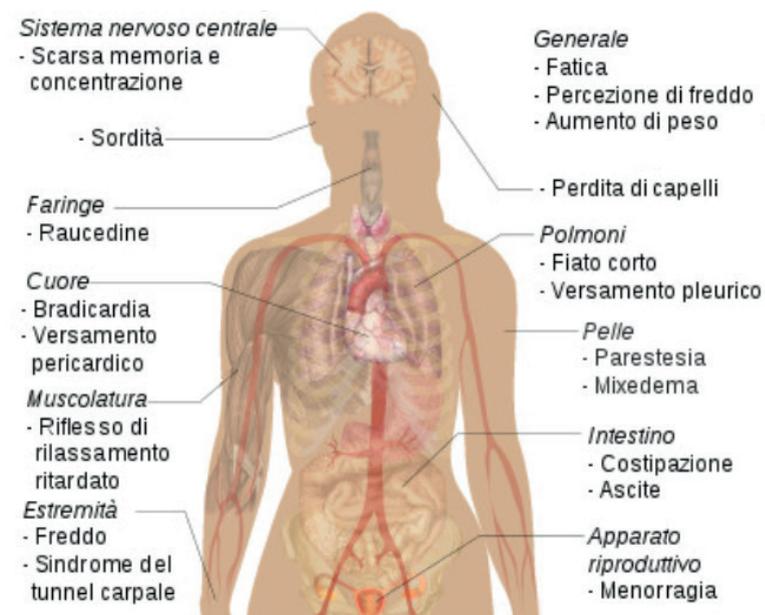
Le alterazioni metaboliche più frequenti sono iponatriemia, ipercreatinemia, iperomocistinemia, aumento degli acidi grassi liberi e delle lipoproteine a bassa densità (l'ipotiroidismo è infatti presente nel 4% circa dei pazienti con dislipidemie).

Il **rallentato metabolismo sistemico** associato all'ipotiroidismo comporta una riduzione dell'attività cardiaca per riduzione della frequenza e della contrattilità. In molti pazienti, quindi, si ha rallentamento del battito cardiaco e riduzione della forza di contrazione del cuore, da cui può derivare stanchezza e difficoltà di respiro con gli sforzi, sintomi che vengono aggravati in caso di una preesistente malattia cardiaca. Si possono determinare, inoltre, un modesto rialzo della pressione arteriosa e un indebolimento dei muscoli respiratori e della funzione polmonare, con conseguente stanchezza e diminuita capacità di compiere sforzi.

Le **alterazioni neuro-psichiche** sono di ordine essenzialmente funzionale e regrediscono completamente mediante terapia sostitutiva e tra queste ritroviamo l'apatia, il torpore psichico con facile irritabilità e con suscettibilità ai turbamenti emotivi, la lentezza della percezione e dell'ideazione (bradipsichismo), della parola (bradilalia) e dei movimenti (bradipragia) e la sonnolenza.

Allo stato di sonnolenza e di torpidità, in alcuni soggetti con un'anamnesi positiva per prolungato ipotiroidismo, può insorgere una rara complicanza, il coma mixedematoso, che si manifesta spesso con una fase precomatosa, con grave disorientamento, talora con delirio ed accessi convulsivi, fino a un vero e proprio stato comatoso, con frequente ipotermia estrema e ipotensione (**figura 9**).

© **Figura 9.** Segni e sintomi dell'ipotiroidismo



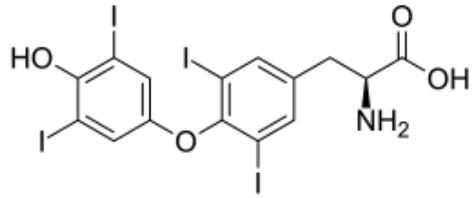
Terapia sostitutiva con levotiroxina

La **terapia di prima scelta**, nel trattamento dell'ipotiroidismo, è la somministrazione orale di **levotiroxina sodica (LT4)**, isomero levogiro dell'ormone naturale (T4), il cui dosaggio varia in base all'età, al genere e al peso corporeo. È la terapia di prima scelta per l'efficacia nel risolvere i sintomi del deficit ghiandolare, per la lunga esperienza raccolta sulla sua efficacia, per il profilo favorevole degli effetti indesiderati, per la facilità di assunzione, per la prolungata permanenza nel circolo sanguigno dovuta alla lunga emivita della molecola, in media di circa 7 giorni (3-4 giorni nell'ipertiroidismo, 9-10 giorni circa nell'ipotiroidismo) (**figura 10**).

La LT4 assunta per via orale viene assorbita quasi esclusivamente nel tratto superiore dell'intestino tenue e in misura trascurabile nello stomaco. Il **pH gastrico** rappresenta uno dei parametri che ne influenza maggiormente l'assorbimento, dal momento che condiziona il passaggio dalla forma di sale sodico del principio attivo alla forma nativa assorbibile e, prima ancora, il grado di dissoluzione della formulazione farmaceutica solida.

Quando assunta per os, dopo il processo di dissoluzione a livello gastrico

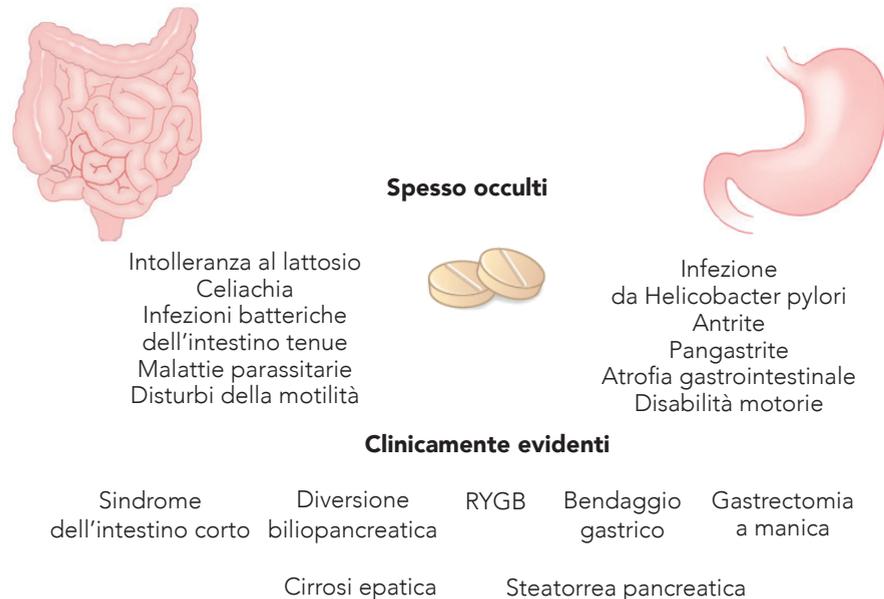
© **Figura 10.** Formula chimica della levotiroxina



condizionato dal valore del pH, la LT4 è assorbita a livello del **digiuno** e dell'**ileo entro 2-3 ore dall'assunzione** e ha una **biodisponibilità del 60-80%**. In condizioni di digiuno, il tempo necessario a raggiungere il picco di massima concentrazione plasmatica (Tmax) è dopo circa 2 ore nel soggetto eutiroideo e poco dopo le 3 ore in quello ipotiroideo. Il volume di distribuzione è pari a circa 11,5 litri nel soggetto sano e aumenta fino a quasi 15 litri nell'ipotiroideo.

L'assorbimento della LT4 è strettamente influenzato anche dallo stato di salute della barriera intestinale, tanto che diverse patologie dell'apparato digerente sono in grado di alterarlo (**figura 11**).

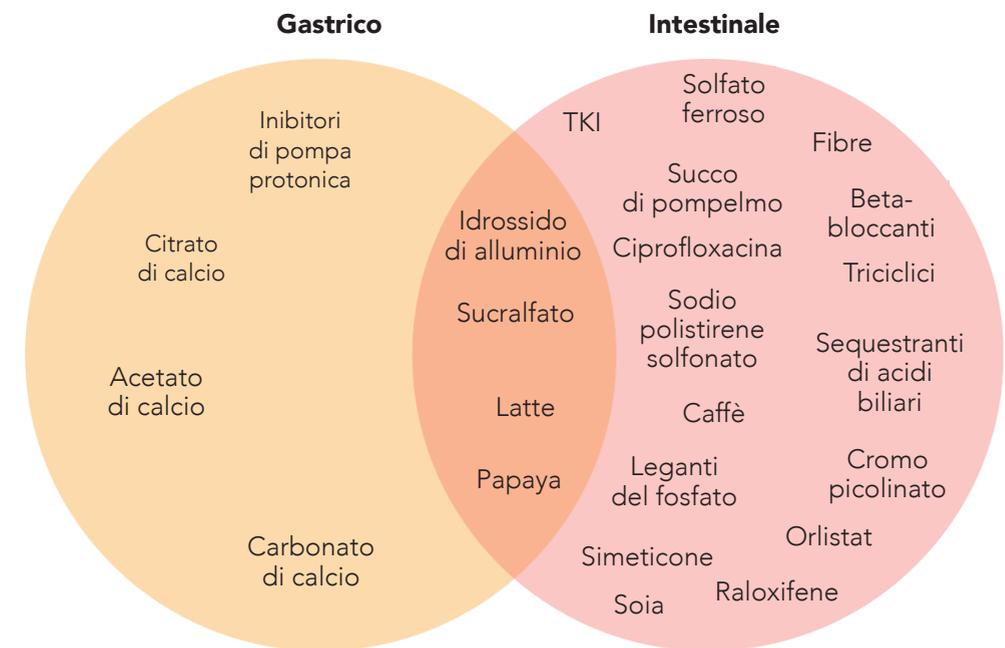
© **Figura 11.** Malassorbimento intestinale della tiroxina: patologie e disordini



Per migliorare l'assorbimento è pertanto necessario assumere la LT4 a **digiuno**, distanziandola da farmaci interferenti (come, ad esempio, gli inibitori di pompa protonica e il ferro).

In caso di terapia sostitutiva, il **dosaggio richiesto di LT4**, teoricamente fissato in **circa 1,6 µg/kg/die**, deve essere aggiustato in considerazione di una serie di variabili quali età, comorbidità, stato menopausale, BMI ed eventuale terapia farmacologica concomitante e fattori interferenti con l'assorbimento (**figura 12**).

© **Figura 12.** Nutrienti, alimenti e farmaci: siti prevalenti di interferenza con l'assorbimento della tiroxina



Per verificare l'adeguatezza terapeutica è sufficiente effettuare la determinazione del TSH – che all'inizio dovrà essere programmato dopo 4-6 settimane e, a target raggiunto e se non intervengono fatti clinici rilevanti, ogni 6-12 mesi – e dei valori circolanti FT4.

Diagnosi di laboratorio e strumentale delle tireopatie

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi delle malattie tiroidee è basata sull'utilizzo di parametri analitici con diversa sensibilità, specificità ed efficacia diagnostica.

Schematicamente i test laboratoristici possono essere suddivisi in cinque gruppi:

1. Test che valutano l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.
2. Determinazione degli anticorpi anti-tiroide.
3. Determinazione della Tg e della calcitonina.
4. Test che valutano gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei.
5. Misurazione dello iodio urinario (ioduria).

Test che valutano l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

Il **dosaggio del TSH** rappresenta il parametro più indicativo e affidabile per la valutazione della funzione tiroidea e viene impiegato come test di screening delle tireopatie.

Il valore del TSH risulta elevato nell'ipotiroidismo primitivo, anche nella forma subclinica, diminuito nell'ipertiroidismo primitivo e ridotto nell'ipotiroidismo centrale e ipotalamico.

Aumenti del TSH si riscontrano anche negli adenomi ipofisari TSH-secerenti e nella sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei, di riscontro più raro.

Nella pratica clinica, vengono inoltre dosate le **frazioni libere degli ormoni tiroidei** poiché rappresentano l'indice più attendibile della funzione tiroidea.

Un aumento della FT4, associato a un concomitante aumento del TSH, suggerisce la presenza di un adenoma ipofisario TSH-secerente o della sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei.

Il dosaggio della FT3 è indicato nelle tireotossicosi, nel nodulo autonomo e in corso di terapia anti-tiroidea.

Determinazione degli anticorpi anti-tiroide

Il **dosaggio degli anticorpi AbTg, AbTPO e anti-recettore del TSH (TRAb)** rappresenta l'elemento chiave nella diagnosi delle tireopatie autoimmuni.

Titoli elevati di AbTg e AbTPO si osservano quasi costantemente nella tiroidite cronica linfocitaria, post-partum e silente, mentre gli anticorpi TRAb sono dosabili in oltre il 90% dei soggetti con malattia di Graves-Basedow.

Determinazione della Tg e della calcitonina

L'impiego clinico del **dosaggio della Tg** è indicato nel:

- ◆ follow-up dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, dopo tiroidectomia totale e terapia radiometabolica;
- ◆ liquido di lavaggio dell'ago dopo aspirazione dei linfonodi, come ausilio diagnostico insieme alla citologia, per confermare la presenza di metastasi da carcinoma della tiroide;
- ◆ ipotiroidismo congenito per la diagnosi differenziale tra agenesia ed ectopia tiroidea;
- ◆ fase iniziale della tiroidite subacuta;
- ◆ tireotossicosi factitia.

Il **dosaggio basale della calcitonina** (marcatore altamente specifico e sensibile di carcinoma midollare della tiroide) è utile per la diagnosi e il follow-up delle forme sia sporadiche che ereditarie di questo carcinoma. Il dosaggio routinario in pazienti con gozzo nodulare permette la diagnosi preoperatoria di carcinoma midollare della tiroide non sospettato clinicamente, spesso in uno stadio molto precoce di progressione, con un conseguente impatto prognostico positivo.

Test che valutano gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei

Di particolare rilevanza clinica, a completamento dell'indagine sulla funzionalità tiroidea, sono il **dosaggio del colesterolo**, specialmente LDL, che è aumentato nell'ipotiroidismo, e di alcuni **enzimi** quali creatinfosfo-

chinasasi (CK), lattato deidrogenasi (LDH), transaminasi ALT e AST che possono modificarsi sia in corso di ipotiroidismo che di ipertiroidismo.

Misurazione dello iodio urinario (ioduria)

La **ioduria** rappresenta un indicatore di recente apporto di iodio, in quanto più del 90% dello iodio introdotto con l'alimentazione, e assorbito a livello intestinale, in soggetti con adeguato apporto iodico viene escreto nelle urine nelle 24-48 ore successive. Pertanto, quanto minore è l'apporto nutrizionale di iodio tanto più ridotta sarà la ioduria.

Inoltre, data l'ampia variabilità giornaliera del contenuto di iodio urinario, che è fortemente condizionato dall'assunzione di iodio con gli alimenti nelle 24 ore precedenti al campionamento, la ioduria misurata in campioni estemporanei non può essere utilizzata come indicatore di apporto di iodio a livello individuale, ma diventa un parametro affidabile in ampi studi epidemiologici, per i quali il bias dovuto a tale variabilità diventa trascurabile.

Nella pratica clinica, il dosaggio della ioduria riveste significato nelle tireotossicosi in cui si sospetta l'esposizione a eccessive dosi di iodio o in soggetti che devono sottoporsi a terapia radiometabolica per escludere interferenze sulla captazione tiroidea del radioiodio.

Diagnostica strumentale

Ecografia

L'esame ecografico è lo strumento diagnostico per immagini che meglio completa l'esame clinico e consente di acquisire in tempo reale informazioni "topografiche", morfo-volumetriche e strutturali, oltre a quelle di tipo funzionale. L'ecografia è la metodica più sensibile per una misura oggettiva del **volume ghiandolare**, per la valutazione delle **modificazioni strutturali** in corso di patologia diffusa e per identificare **lesioni nodulari**, consentendo di selezionare quali sottoporre ad agoaspirazione.

Una corretta valutazione ecografica deve essere estesa a tutto il collo, con particolare riguardo, oltre alla regione tiroidea, alle stazioni linfonodali e

alla regione ioidea. L'integrazione Color-Power Doppler consente lo studio della vascolarizzazione, utile sia nella caratterizzazione tissutale dei noduli che nello studio delle patologie flogistiche autoimmuni. Le caratteristiche colorimetriche sono comunque da inserire nel contesto generale dello studio ecografico e quasi mai aggiungono informazioni rilevanti e diagnostiche.

L'ecografia ha un ruolo di primo piano nella diagnosi e nel follow-up delle malattie autoimmuni della tiroide. È infatti tipica di queste malattie infiammatorie (morbo di Graves, tiroidite di Hashimoto, tiroidite painless, tiroidite post-partum) una diffusa e irregolare **ipoecogenicità** del tessuto ghiandolare.

Esame citologico da agoaspirazione

L'aspirazione con ago sottile (FNA) rappresenta la tecnica di scelta nella pratica clinica. Scopo dell'agoaspirato tiroideo è distinguere i pazienti con patologia nodulare che possono essere gestiti conservativamente da quelli che devono essere sottoposti a intervento chirurgico. In genere, vengono eseguiti prelievi su aree diverse di ciascun nodulo, in rapporto alla qualità e quantità del materiale prelevato. I preparati vengono poi allestiti strisciando fra due vetrini la goccia di materiale aspirato.

Scintigrafia e captazione tiroidea

La scintigrafia tiroidea è un esame che prevede l'uso di **traccianti radioattivi** – precursori della sintesi ormonale (iodio-131 e iodio-123) oppure analogo dello iodio nella fase di captazione (tecnezio-99m) – che vengono **captati dalla tiroide** e forniscono informazioni sulla sua funzionalità. L'esame viene comunemente eseguito dopo la somministrazione endovenosa del tracciante radioattivo, utilizzando una gamma-camera: dopo 20 minuti dall'iniezione si ottiene un'immagine morfo-funzionale, che consente di valutare la distribuzione del tracciante all'interno del parenchima tiroideo e di rilevare aree con maggiore o minore captazione in relazione allo stato di attività funzionale.

Le cellule tiroidee, sotto il controllo del TSH, captano lo iodio/tecnezio e

lo organificano per la produzione di ormoni tiroidei. Mentre lo iodio ha un'emivita di 13 ore e viene captato dai tireociti e organificato, il tecnezio al contrario è esclusivamente **captato dal tireocita senza subire organificazione** e viene dismesso dopo circa 20 minuti. Questi meccanismi sono alla base dell'interpretazione dei risultati di una scintigrafia tiroidea, che va interpretata sempre congiuntamente con i risultati del dosaggio di TSH, FT3 e FT4.

La scintigrafia ha rappresentato per decenni l'esame cardine nella diagnostica della patologia tiroidea ma attualmente il suo ruolo si è molto ridimensionato. Essa mantiene la sua piena utilità nella conferma diagnostica del morbo di Basedow o nella valutazione funzionale dei noduli tiroidei solo quando il TSH è ridotto.

Nella valutazione dei noduli tiroidei, la scintigrafia consente di distinguere:

- ◆ **noduli caldi**, dotati di autonomia funzionale e capacità di inibire la captazione da parte del tessuto tiroideo sano e possono essere definiti "tossici" quando producono un eccesso di ormoni tiroidei;
- ◆ **noduli isocaptanti**, caratterizzati da tessuto normofunzionante;
- ◆ **noduli freddi**, contraddistinti da tessuto ipo- o non funzionante.

I noduli tumorali sono sempre scintigraficamente freddi, come la maggior parte dei noduli benigni. Pertanto, **nel caso di nodulo freddo** (che non sia necessariamente un tumore) è indicata l'esecuzione di un **agoaspirato** per distinguere fra nodulo benigno o maligno; nel caso di un **nodulo caldo**, invece, è molto probabile che si tratti di un nodulo **benigno**. La scintigrafia può essere ancora utile nel caso di tiroidite sub-acuta o nel follow-up dei tumori della tiroide dopo l'intervento.

Altre tecniche di imaging

Tomografia computerizzata (TC) e **risonanza magnetica (RM)** sono utilizzate come tecniche di secondo livello per precise indicazioni diagnostiche, come i gozzi voluminosi, la valutazione dell'estensione retro-sternale e l'entità della possibile compressione o dislocazione tracheale, l'identificazione di tiroidi accessorie e la definizione di lesioni mediastiniche di incerta origine.

Nel caso di neoplasie, queste tecniche permettono una corretta definizione dell'**estensione di malattia** e dei **rapporti con le strutture vascolari** per la pianificazione dell'intervento chirurgico.

TC e RM sono generalmente comparabili per determinare l'anatomia della ghiandola, l'estensione della tiroide nel torace e lo spostamento delle strutture adiacenti.

In presenza di gozzo cervico-mediastinico, allo scopo di programmare un corretto approccio chirurgico in assenza di tecniche pesanti di diagnostica per immagini, la radiologia tradizionale può risultare utile nella valutazione dei rapporti con l'esofago di un gozzo o di una sospetta neoplasia a livello del passaggio cervico-toracico. L'**esofagogramma** mantiene un valido ruolo nella diagnosi differenziale di pazienti con gozzo voluminoso che accusino disfagia, poiché consente di dimostrare compressioni esofagee indotte da un aumento di volume della tiroide che impronta e devia il viscere.

BIBLIOGRAFIA

- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli, Bologna 2019.
- Campanini M, Grandi M. *L'ipotiroidismo. Quaderni*. Italian Journal of Medicine 5,1, 2017.
- Gasco A, Gualtieri F, Melchiorre C. *Chimica farmaceutica*. CEA, Roma 2020.
- Guglielmi R, Frasoldati A. *Ipotiroidismo: introduzione e classificazione*. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90.
- Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison. Principi di medicina interna*. CEA, Roma 2021.
- Lombardo F, Lenzi A. *Manuale di Endocrinologia*. Edises, Napoli 2017.
- Medea G, Ribichini D, Repaci A et al. *Ipotiroidismo. La gestione pratica in Medicina Generale: dalla diagnosi al follow-up*. Pacini, Pisa 2015.
- Rugarli C. *Medicina interna sistematica*. Edra, Milano 2015.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG et al., *Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine Endocrine Reviews*, February 2019, 40(1):118-36.