

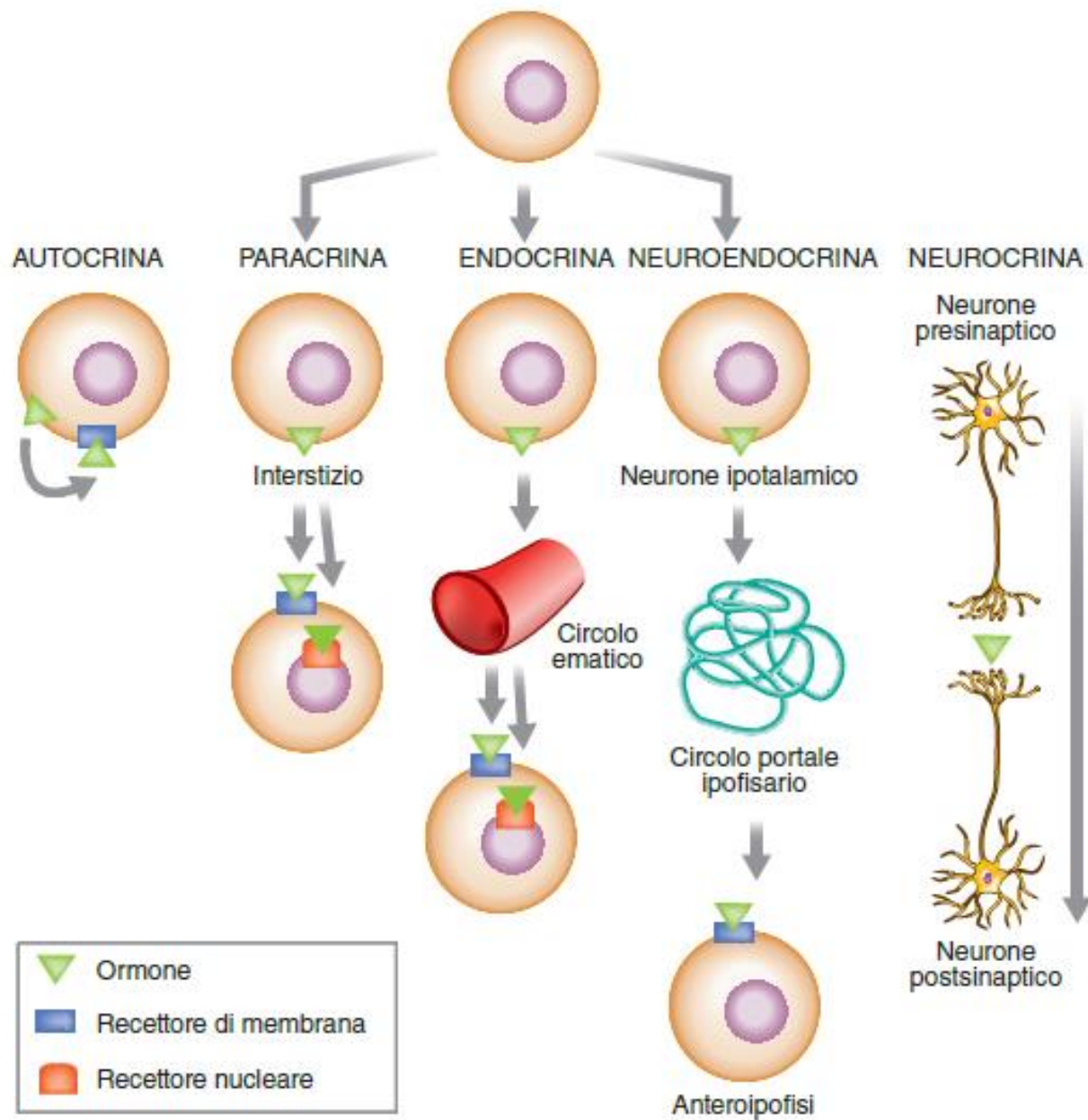
Francesco Lombardo

Andrea Lenzi

DEFINIZIONE

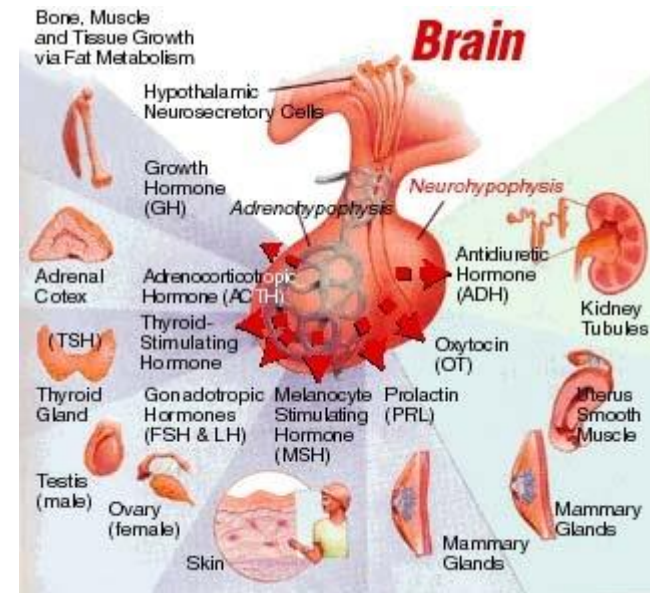
- 1. Il sistema endocrino è una rete integrata di segnali chimici che, agendo su specifici recettori cellulari e interagendo fra loro, regolano l'omeostasi controllando specificamente: la riproduzione, la crescita e lo sviluppo dell'organismo; la produzione, la conservazione e l'utilizzazione dell'energia.**
- 2. I segnali endocrini sono definiti ormoni.**
- 3. L'endocrinologia è la scienza che studia l'attività delle strutture capaci di produrre segnali chimici ormonali e degli stessi prodotti di secrezione, gli ormoni.**

MODALITÀ	MECCANISMO	ESEMPIO
ENDOCRINA	Secrezione ghiandolare → trasporto ematico a distanza → organo bersaglio	ACTH-corticosurrene TSH-tiroide
NEUROENDOCRINA	Sintesi ipotalamica → trasporto portale ipofisario → ipofisi anteriore	CRH-ACTH TRH-PRL
NEUROCRINA/NEUROTRASMETTITORIALE	Sintesi in neurone presinaptico → neurone post-sinaptico	Acetilcolina Noradrenalina Serotonina
PARACRINA	Sintesi in cellule δ → liquido interstiziale → cellula α pancreas	Somatostatina
AUTOCRINA	Cellula G → stessa cellula	Gastrina

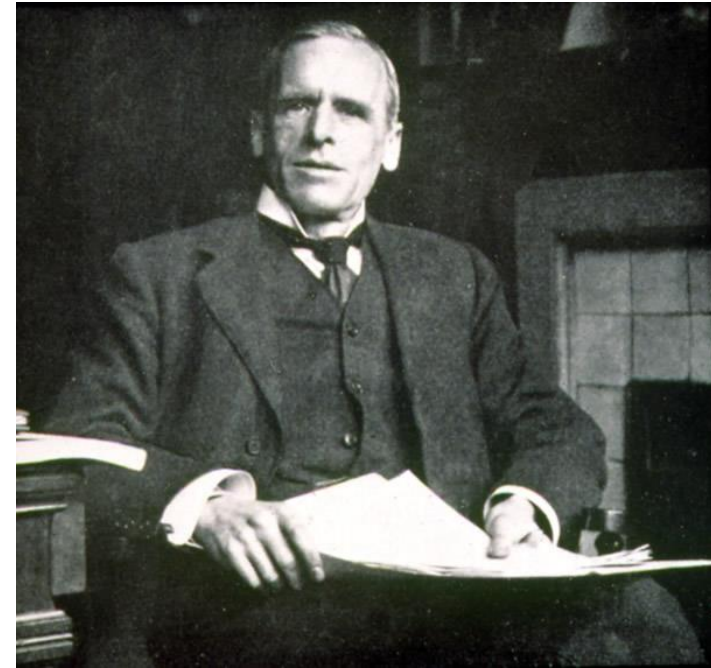


COSA SONO GLI ORMONI?

- ✓ Sono sostanze prodotte dalle ghiandole endocrine che versano il loro prodotto direttamente nel sangue.
- ✓ Tali sostanze si muovono anche a grandi distanze dal luogo di partenza per raggiungere determinati BERSAGLI ossia altri organi o tessuti ove esplicano la loro azione suscitando risposte e trasformazioni.



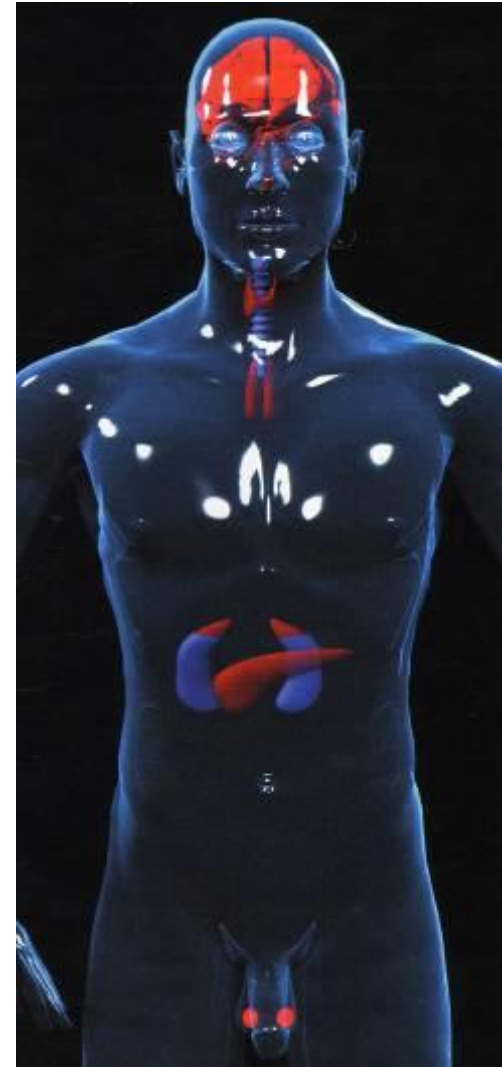
- 1. Fino al 1905 non si sapeva come chiamare queste misteriose sostanze.**
- 2. Poi uno scienziato si ricordò della parola greca “ORMAO”, cioè “mettere in moto”.**
- 3. Infatti è ciò che fanno: dal sesso al sonno, dalla fame al piacere.**



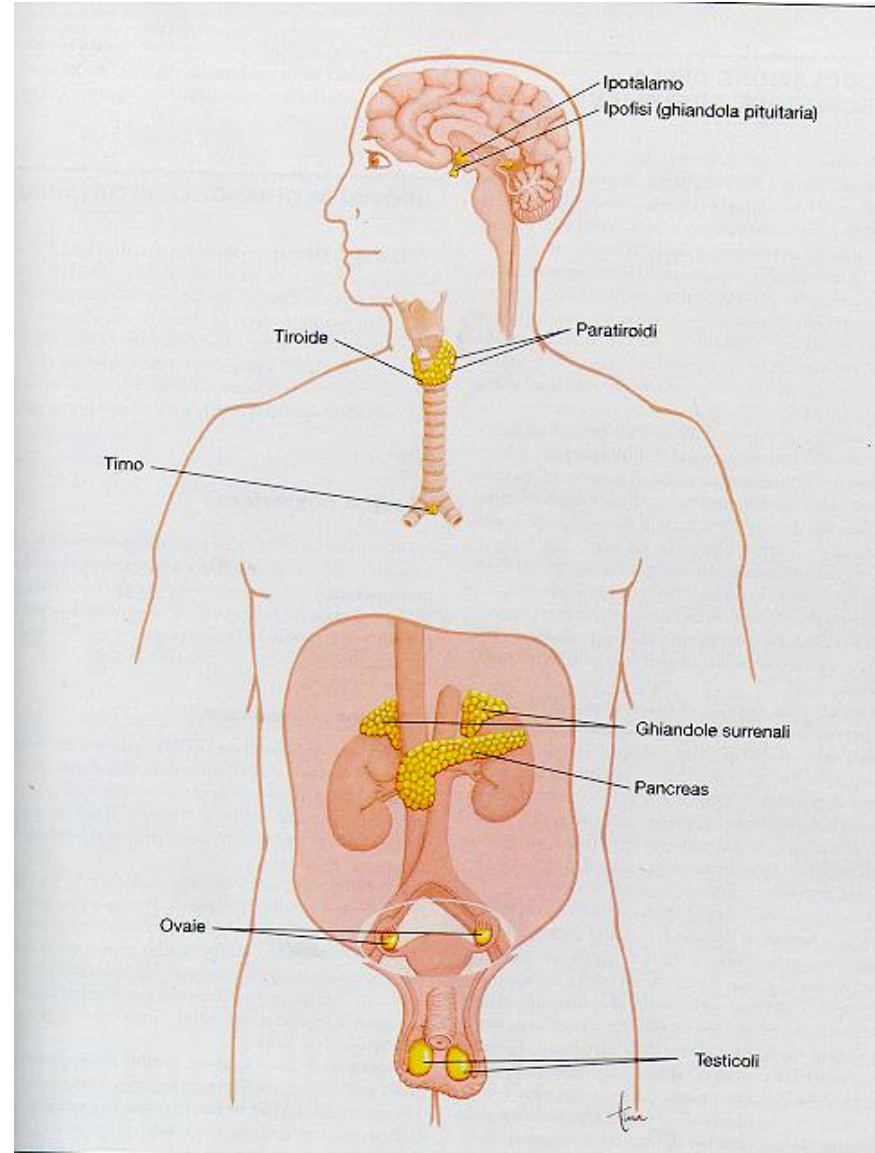
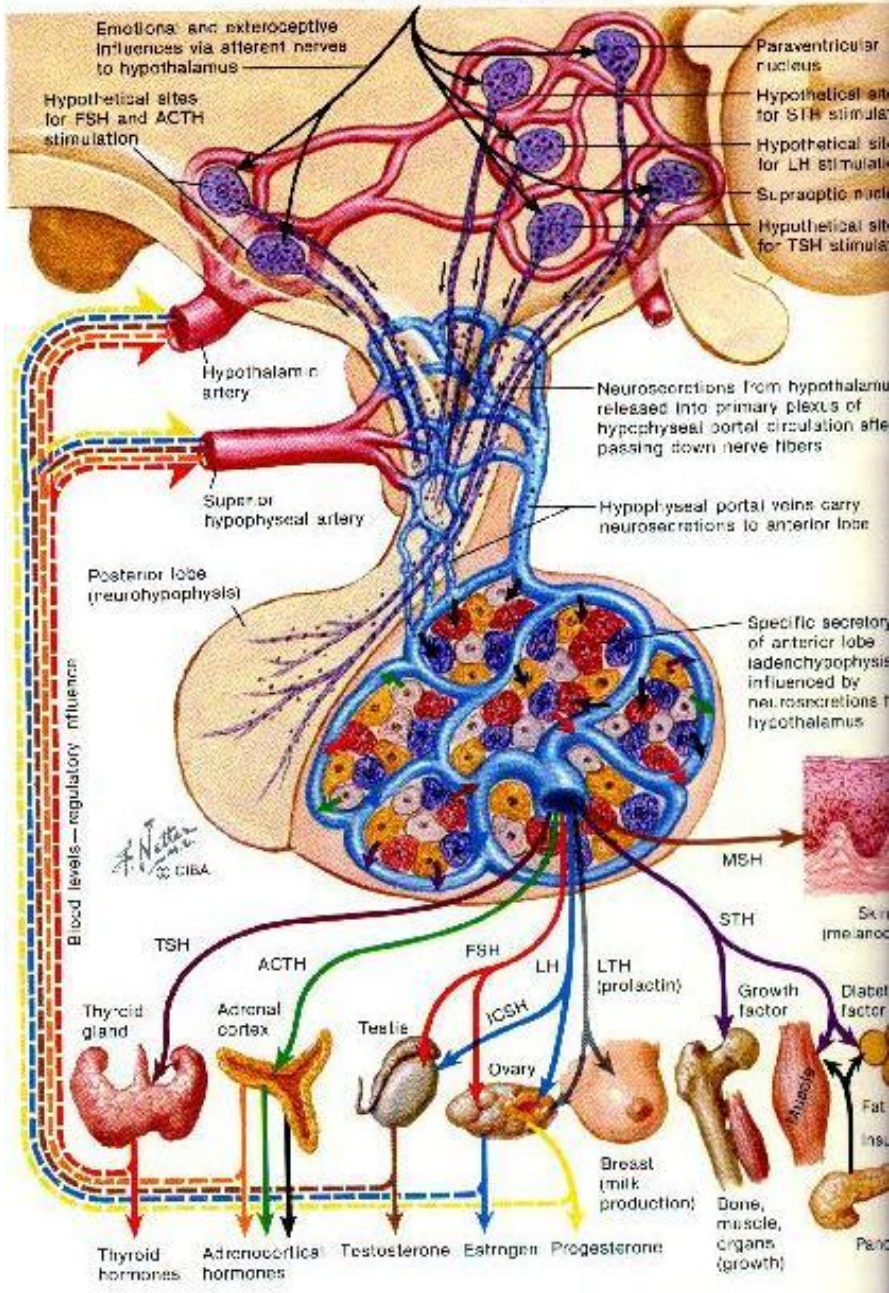
**Ernest Henry Starling
(1866-1927)**

SEDE DI PRODUZIONE	NATURA CHIMICA		
	PEPTIDICA	STEROIDEA	AMINOACIDICA
Ipotalamo	CRH, GHRH, LHRH, TSH, somatostatina, dopamina		
Adenoipofisi	ACTH, TSH, LH, FSH, GH, PRL, MSH		
Neuroipofisi	Vasopressina, ossitocina		
Paratiroidi	Paratormone		
Tiroide (follicolo)			T ₄ , T ₃
Tiroide (cellule C)	Calcitonina		
Corticale surrenale		Cortisolo, Aldosterone, DHEA	
Midollare del surrene			Adrenalina, noradrenalina, dopamina
Testicolo/ovaio		Testosterone, estradiolo, progesterone	
Cuore e vasi	Fattore natriuretico atriale		
Rene	Renina, eritropoietina		Dopamina, prostaglandine
Cute		Vitamina D ₃	
Tessuto adiposo	Leptina, adiponectina		
Ubiquitaria	Fattori di crescita, citochine, peptidi del sistema endocrino diffuso		

GHIANDOLE ENDOCRINE FEMMINILI E MASCHILI

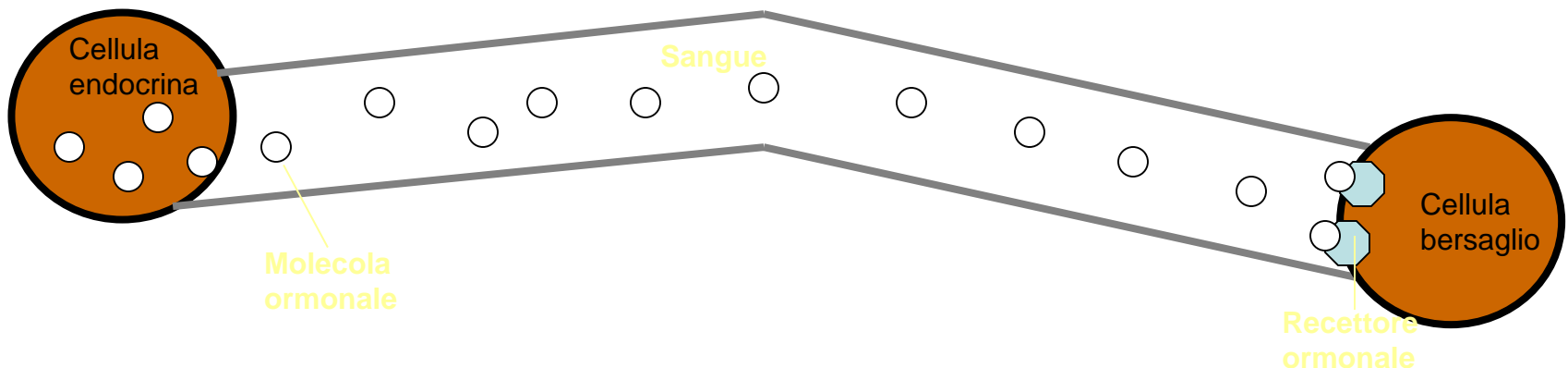


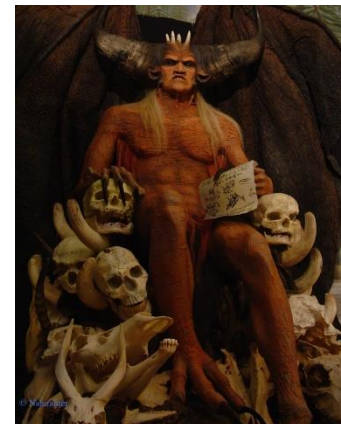
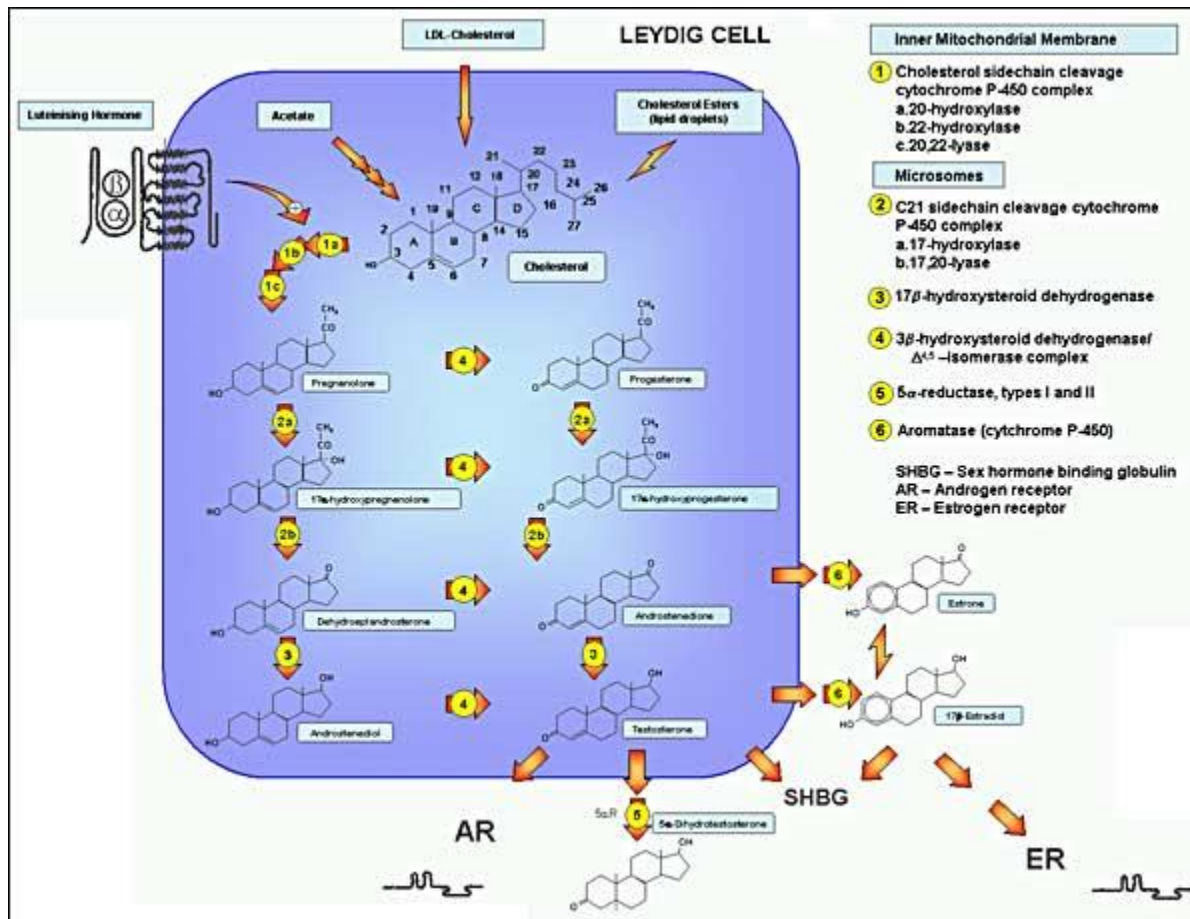
Adenohypophyseal Hormones



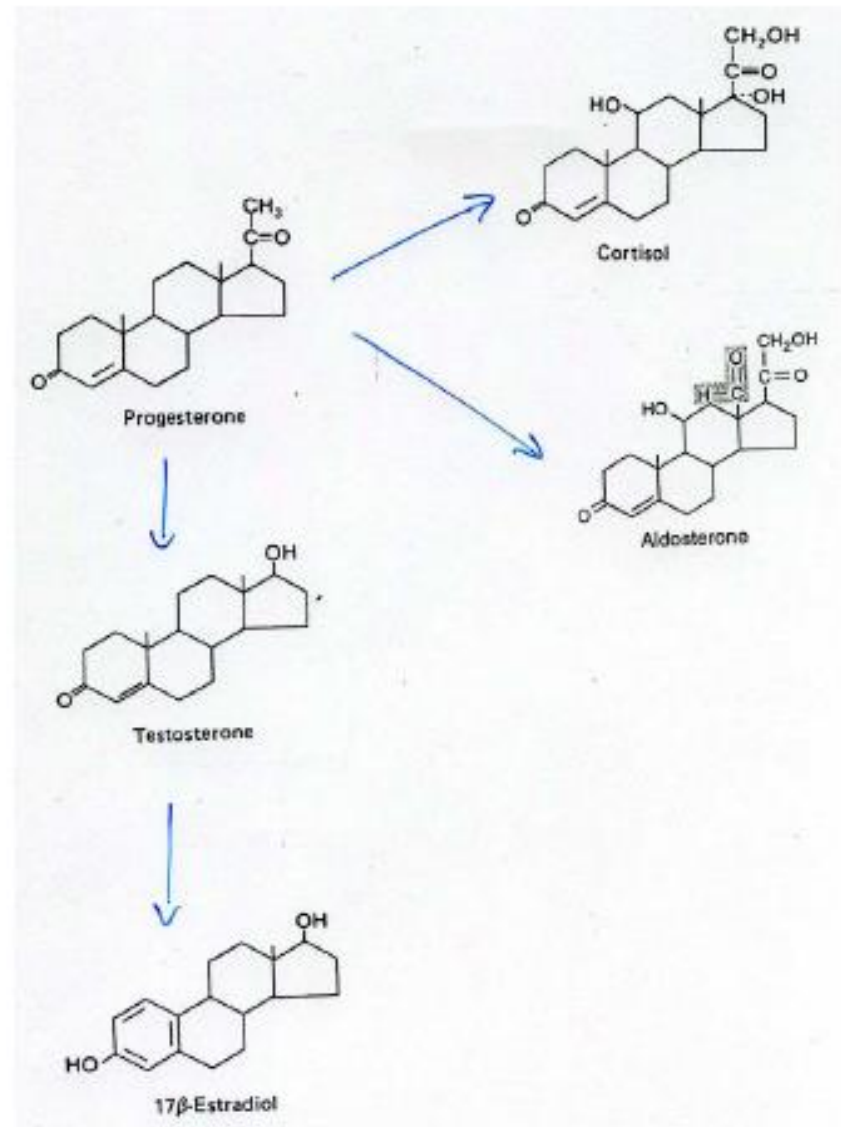
GLI ORMONI

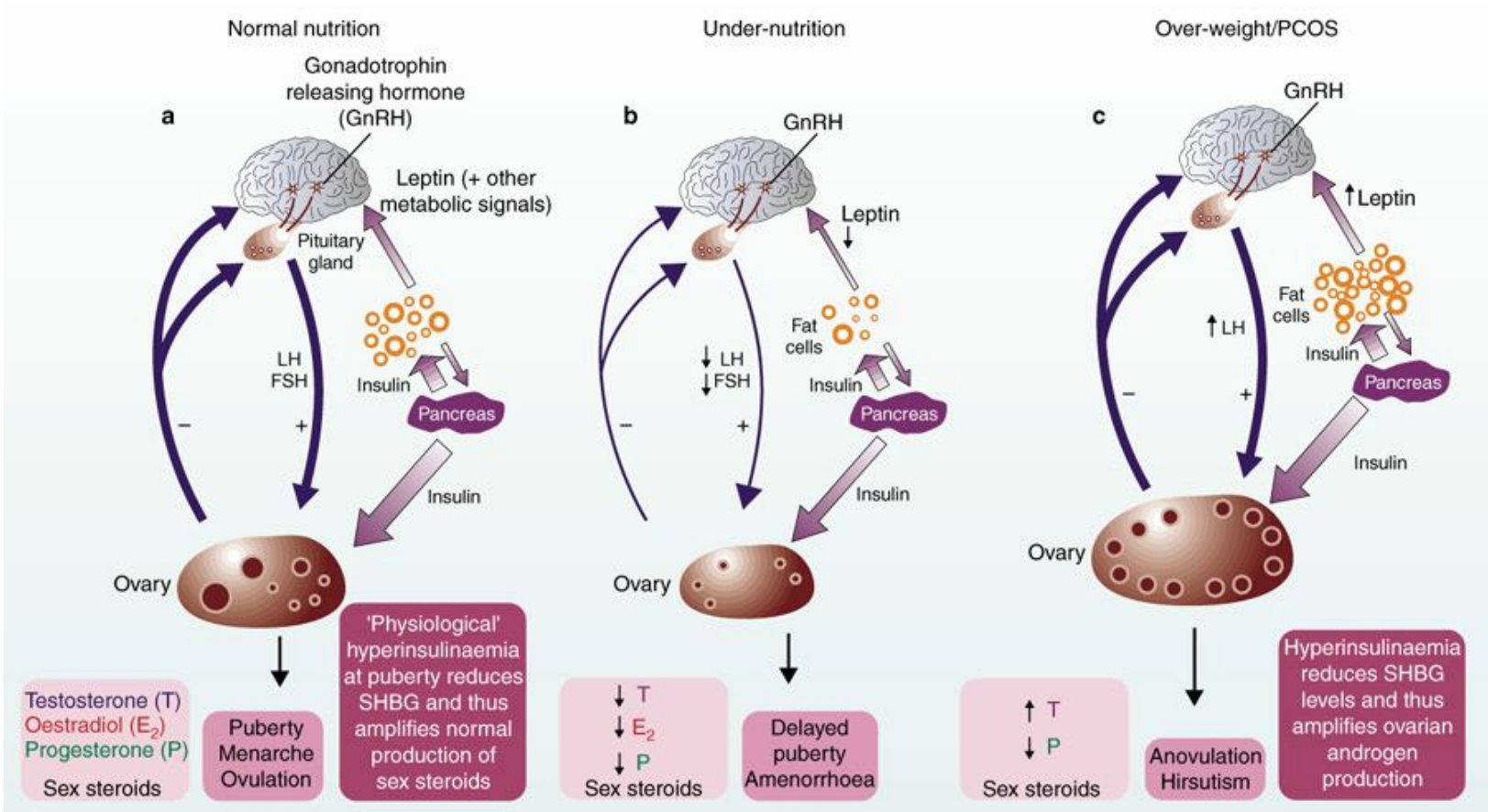
- ✓ **Gli ormoni vengono sintetizzati da tessuti specializzati o da ghiandole.**
- ✓ **Gli ormoni vengono secreti nel circolo sanguigno da cui sono trasportati al loro sito di azione.**
- ✓ **Gli ormoni modificano l'attività dei tessuti o degli organi bersaglio, dove interagiscono con recettori specifici per produrre una determinata risposta biologica.**



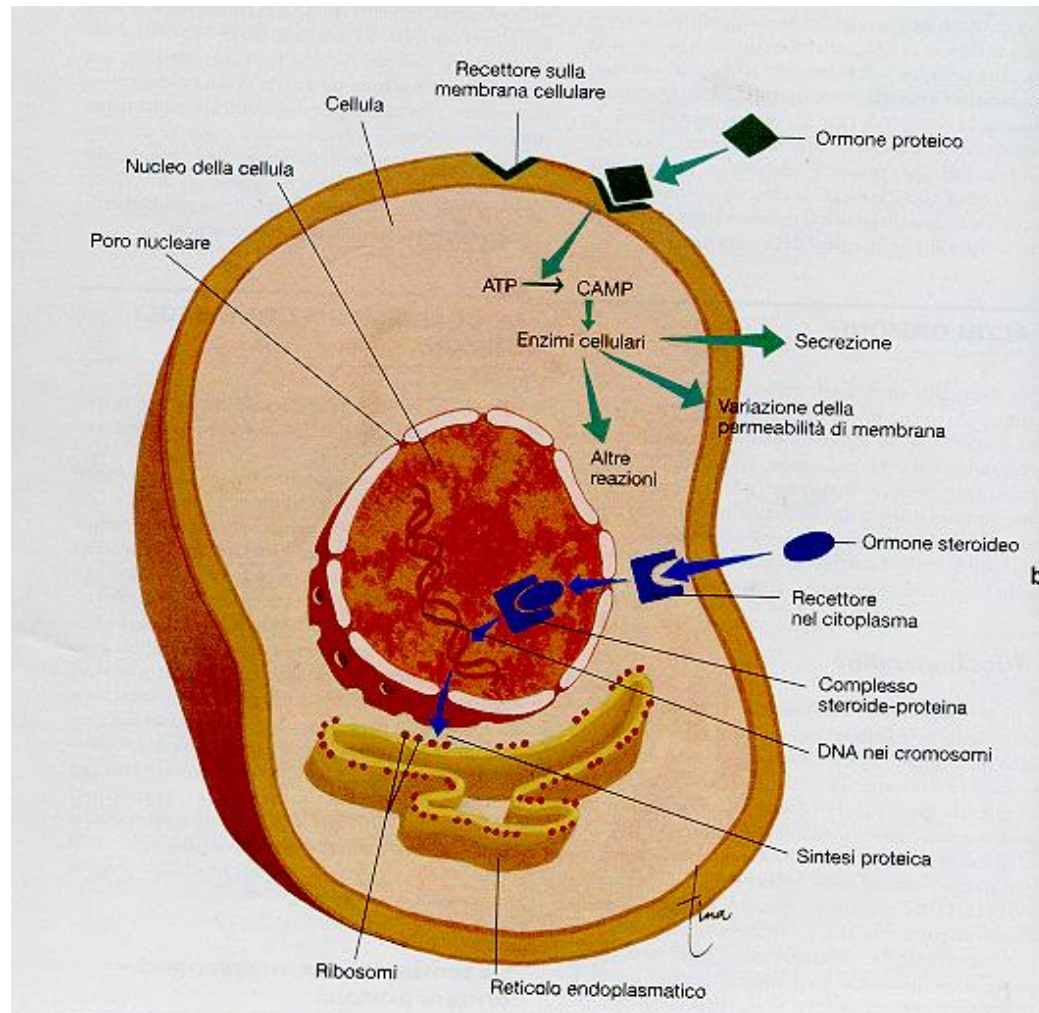


- Tutti gli ormoni steroidei nei mammiferi sono sintetizzati a partire dal colesterolo attraverso un *intermedio comune*, il **progesterone**
- Gli enzimi della steroidogenesi sono in parte mitocondriali ed in parte microsomiali, con conseguente movimento dei substrati dentro e fuori dal mitocondrio:
 - idrossilasi
 - deidrogenasi
 - isomerasi (1)
 - liasi (1)





Come agiscono gli ormoni?

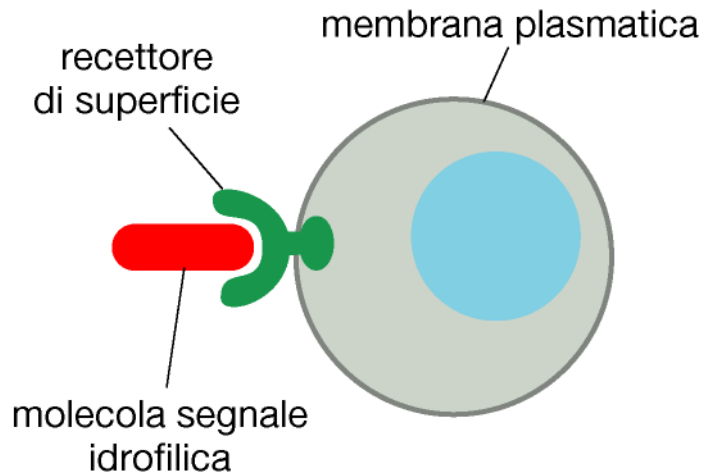


Recettori ormonali

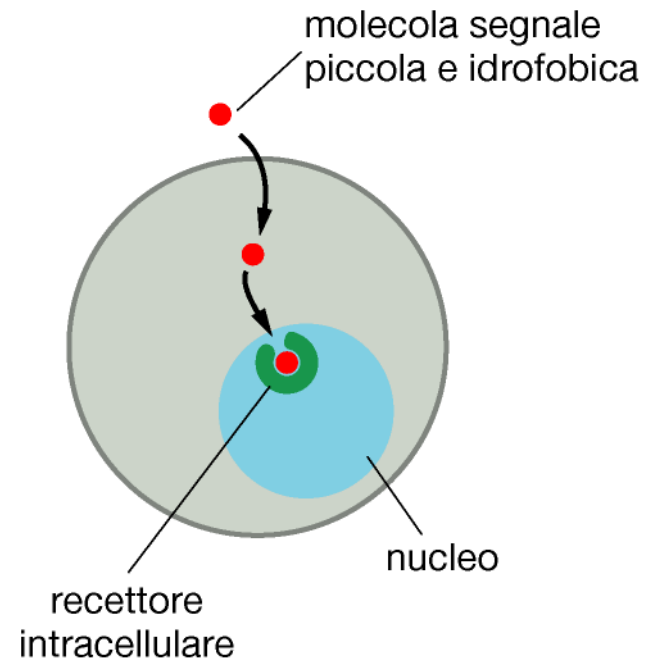
L'effetto ormonale si espleta mediante l'interazione con specifici recettori che sono localizzati:

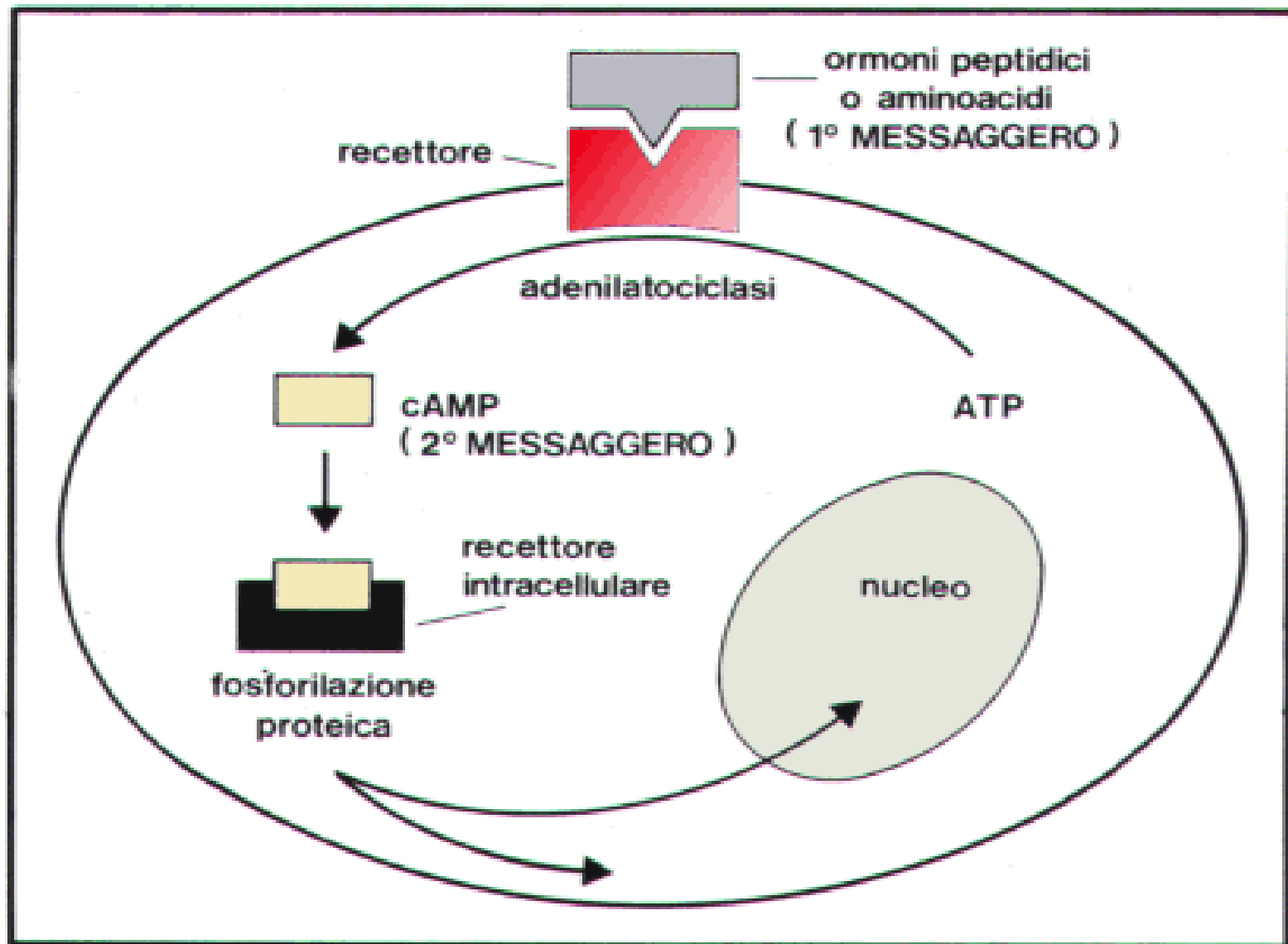
1. per alcuni ormoni, sulla superficie delle cellule bersaglio (**recettori di membrana**);
2. per altri ormoni, all'interno della cellula bersaglio (**recettori nucleari**).

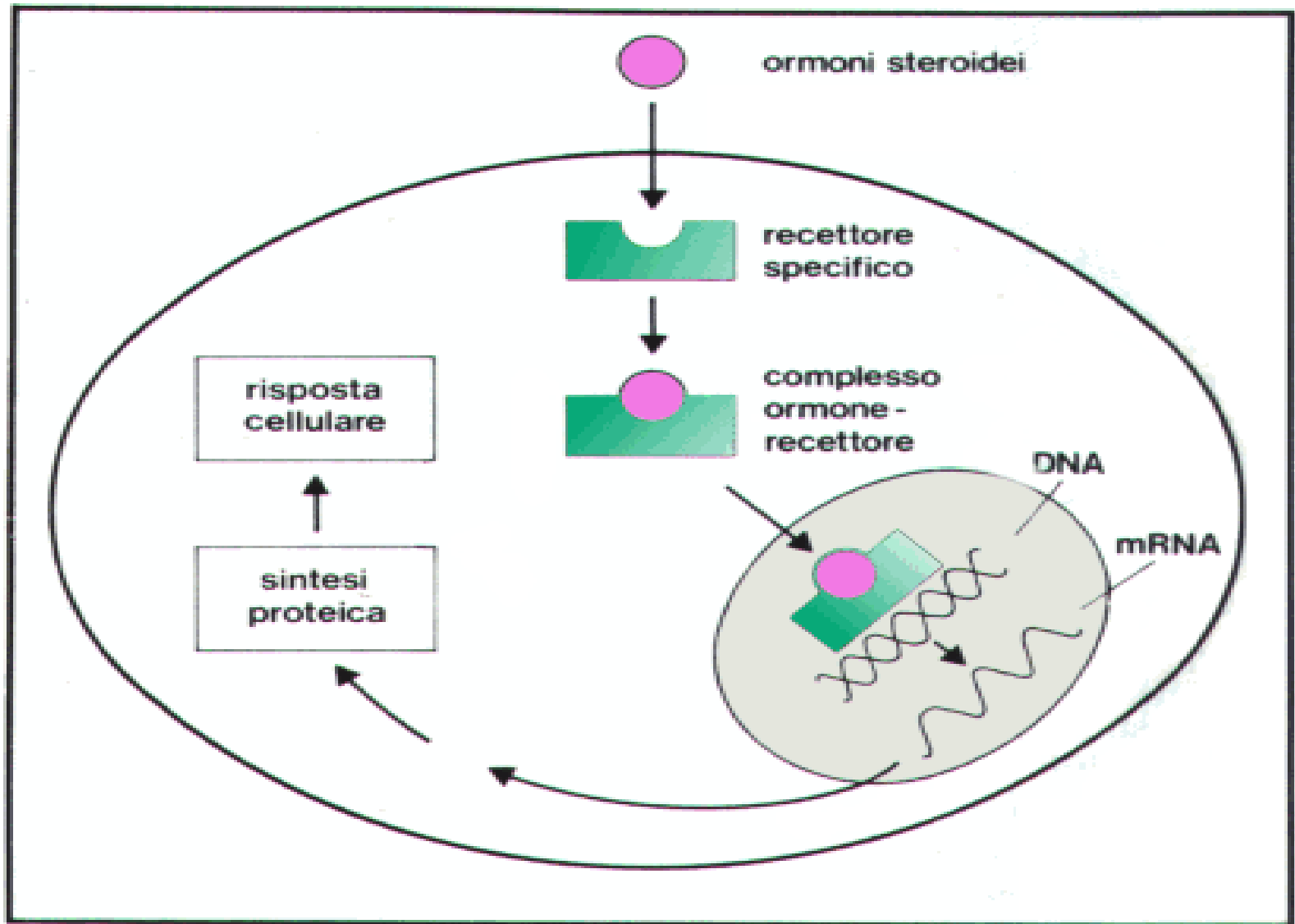
(A) **RECETTORI DI SUPERFICIE**

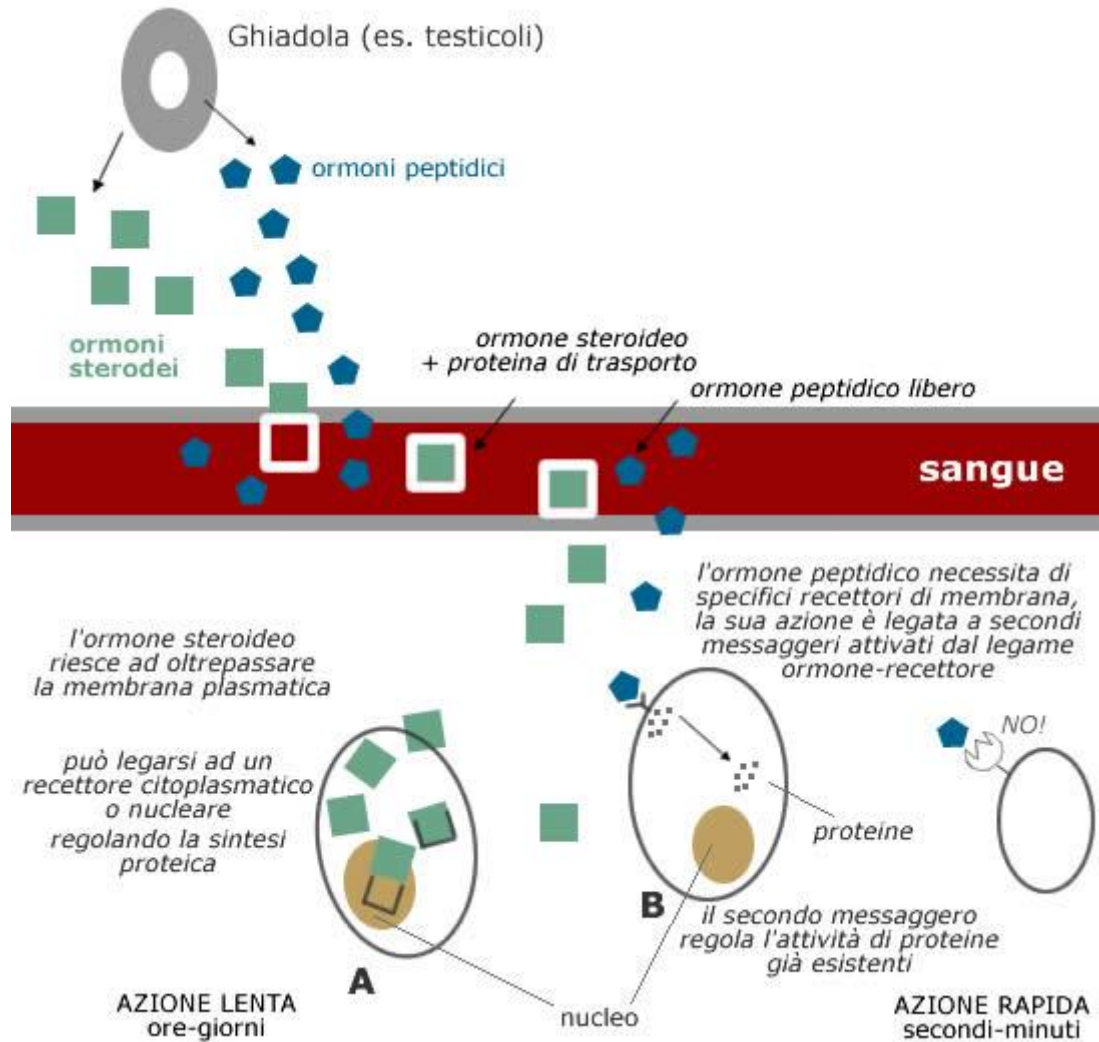


(B) **RECETTORI INTRACELLULARI**

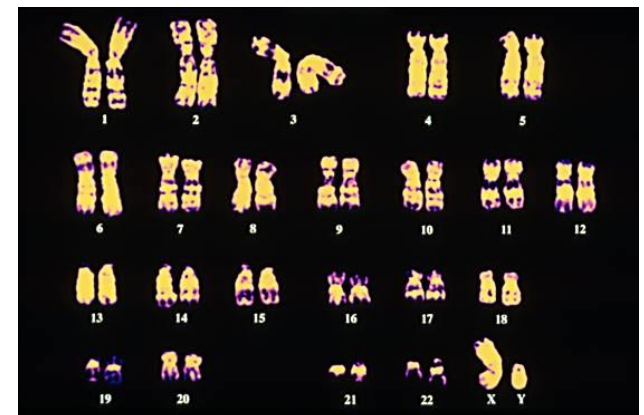
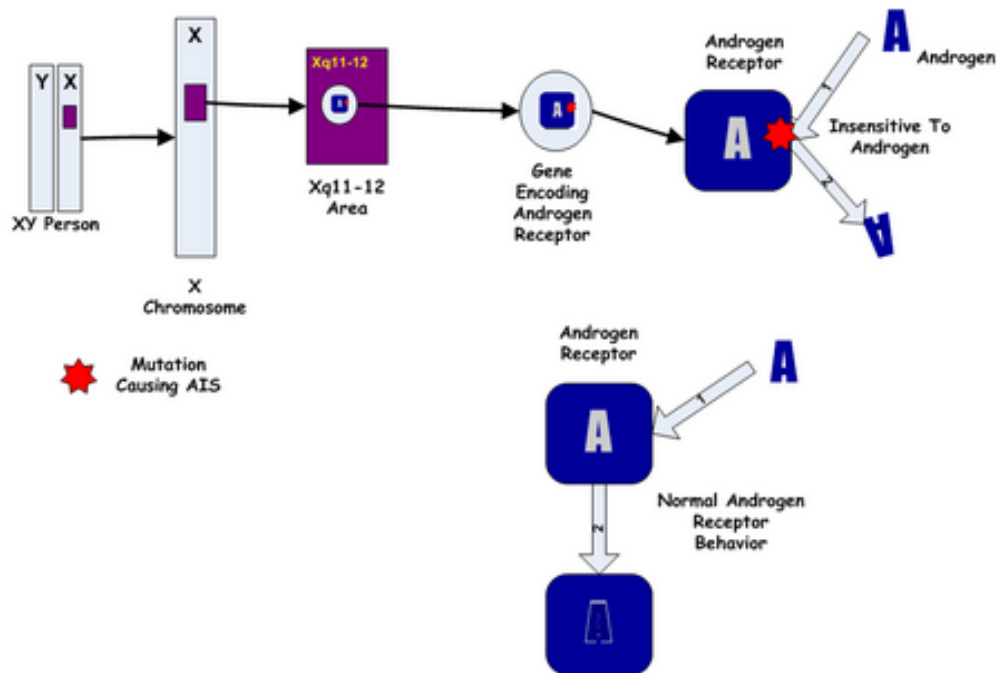








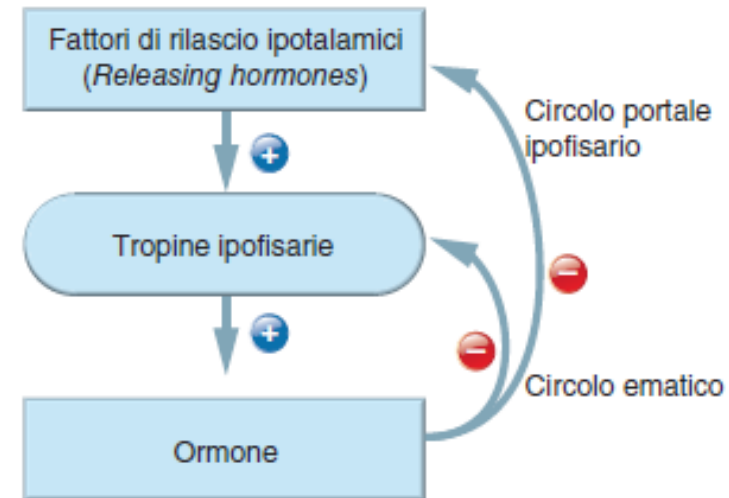
SINDROME DI MORRIS

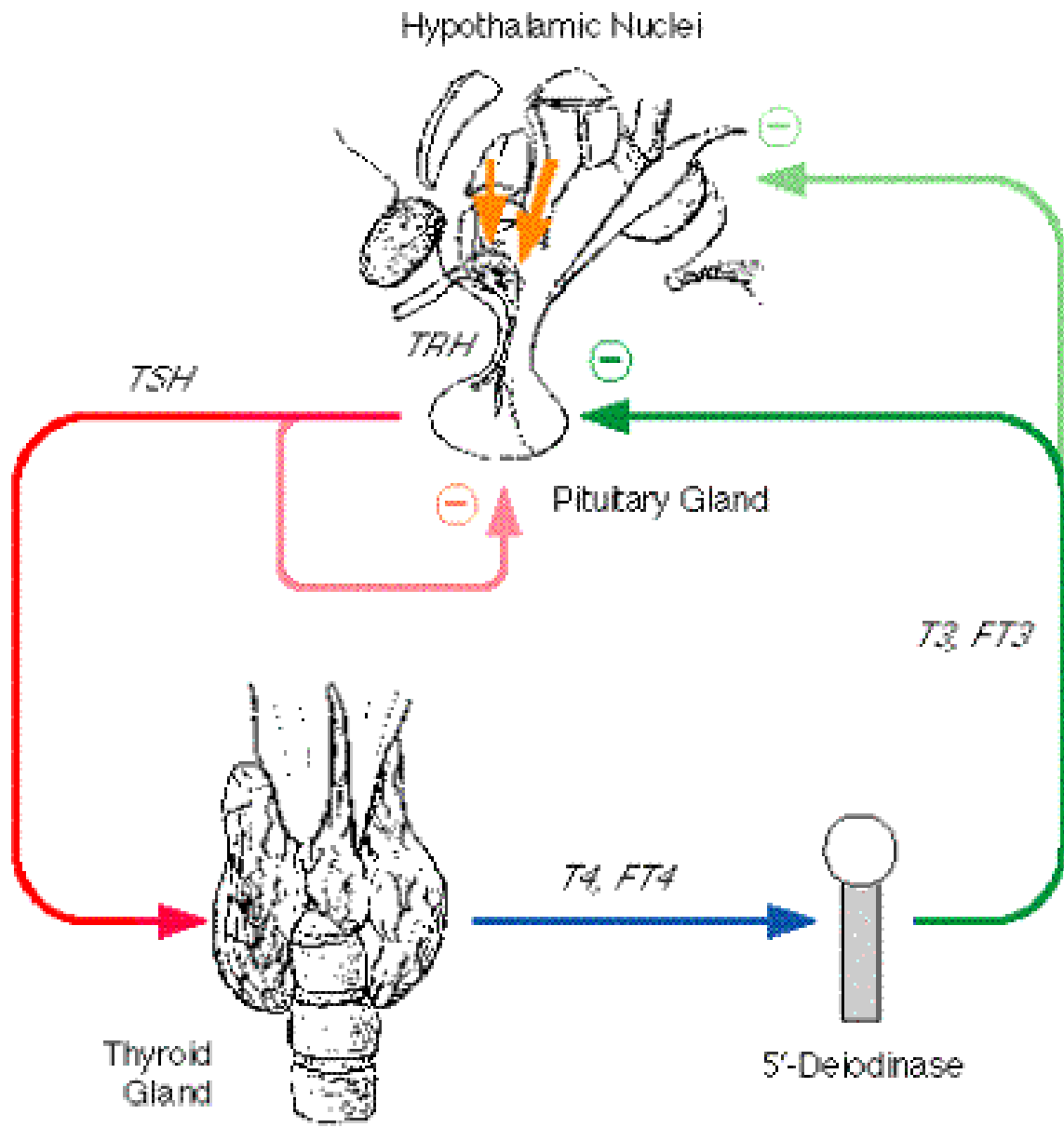


Il concetto di feedback negativo

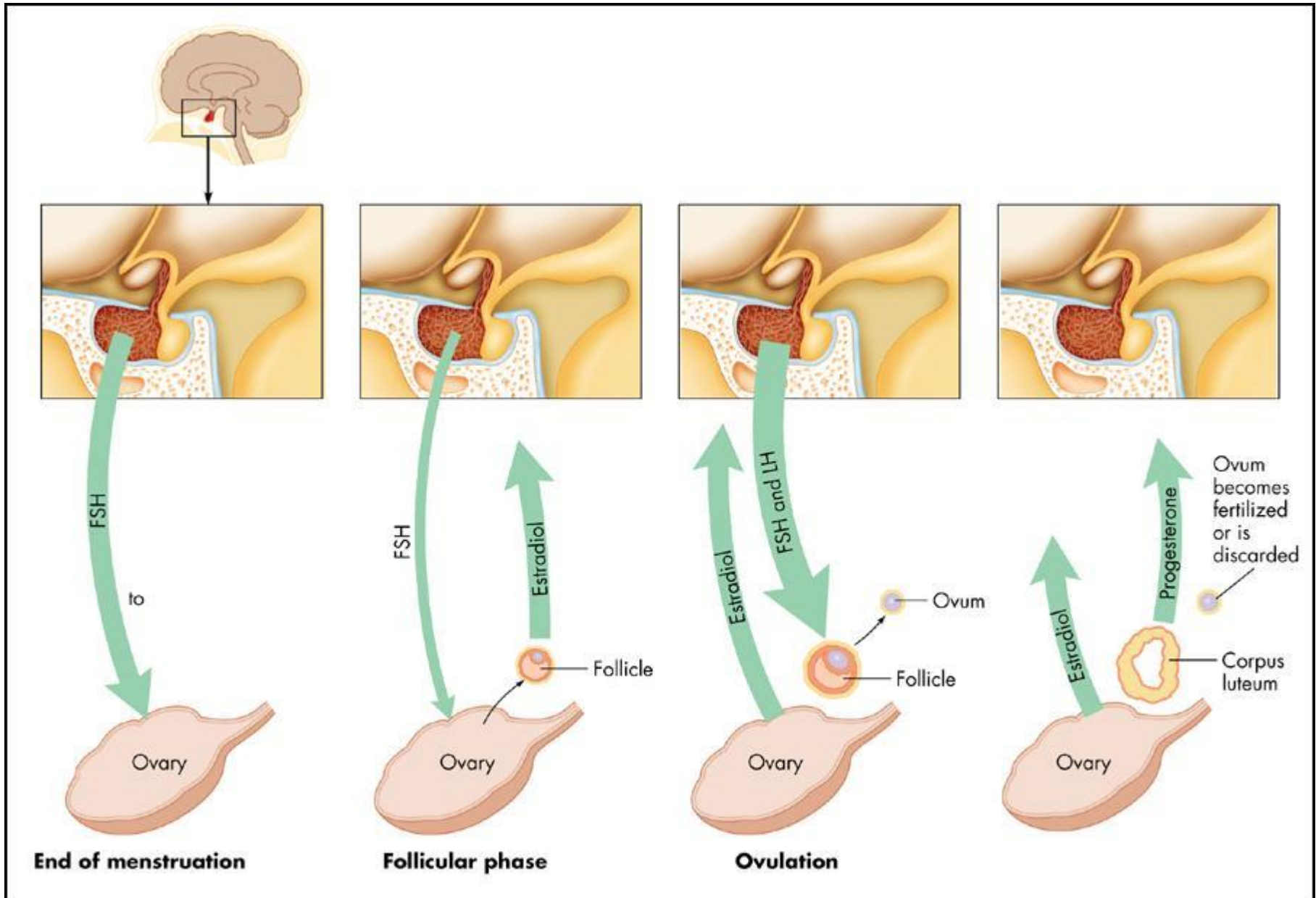
L'ipotalamo esercita uno specifico controllo della funzione e della secrezione ipofisaria attraverso i fattori di rilascio (releasing factors o releasing hormones).

Gli ormoni ipofisari, a loro volta, modulano la secrezione dei fattori di rilascio ipotalamici attraverso un meccanismo di controllo regolatorio a retroazione definito feedback, nella maggior parte dei casi negativo (tiroxina/TSH, cortisolo/ACTH).





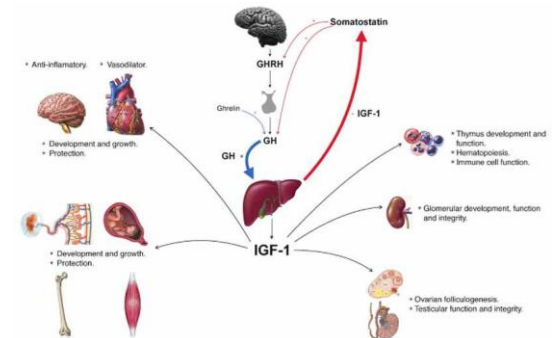
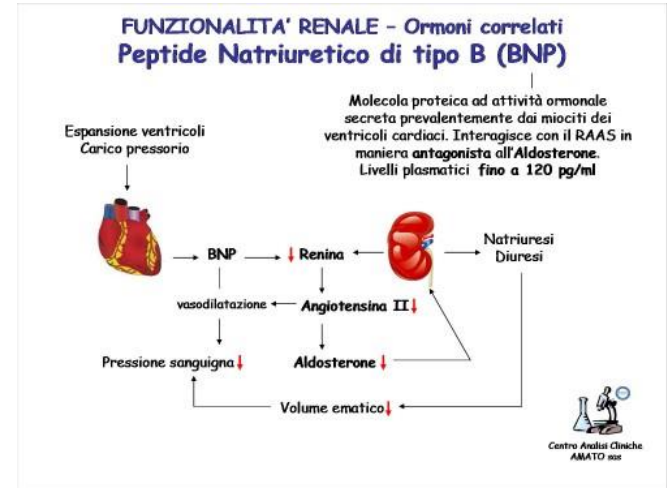
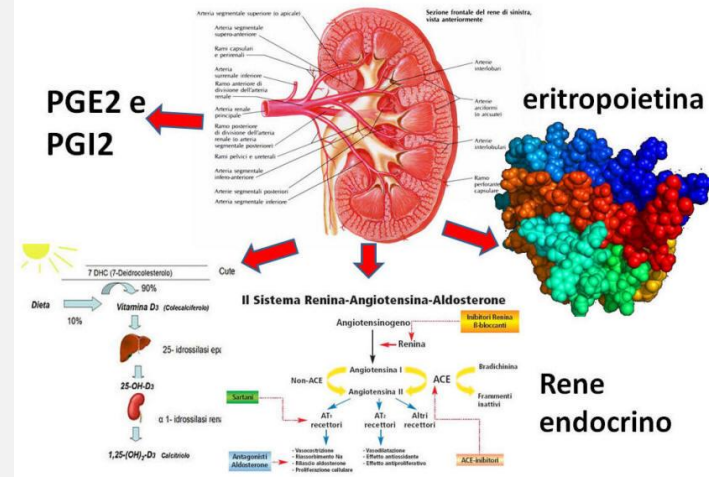
Il concetto di feedback positivo



L'idea anatomo-funzionale di ghiandola endocrina è stata recentemente rivoluzionata poiché si è scoperto che organi o strutture apparentemente non inclusi nella definizione morfologica e funzionale endocrina svolgono anche una funzione endocrina.

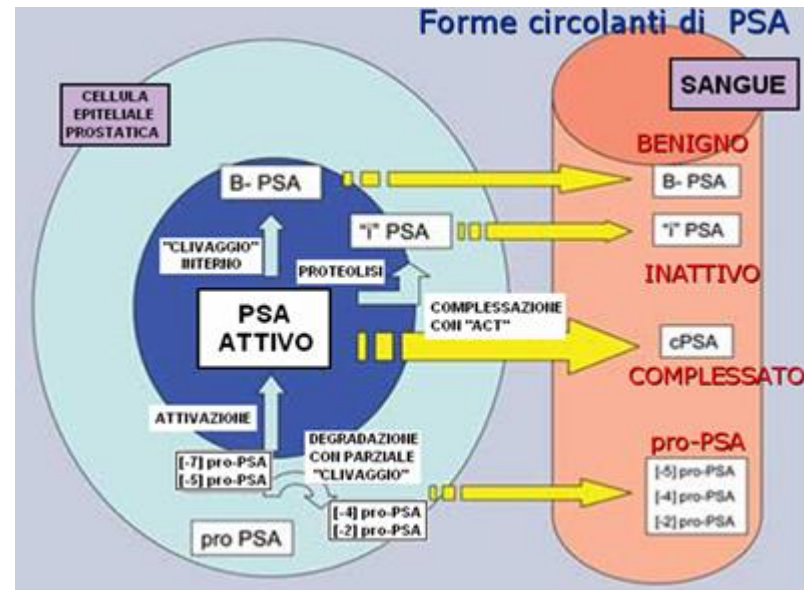
Ad esempio:

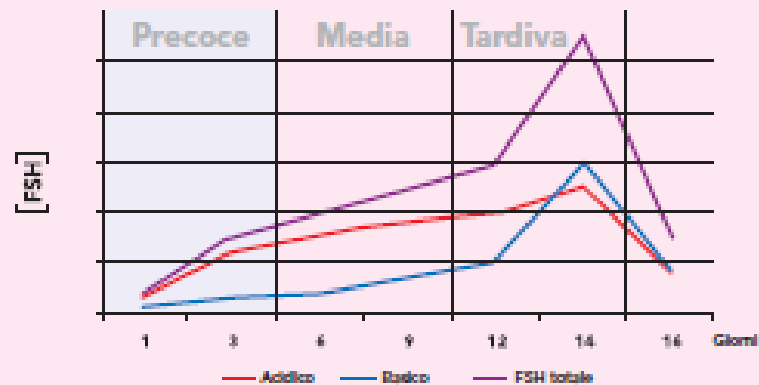
1. il **rene** produce **renina** ed **eritropoietina**;
2. il **cuore** produce il **peptide natriuretico atriale** che influenza l'escrezione di sodio attraverso la sua azione endocrina sul rene;
3. il **fegato**, stimolato dall'ormone della crescita (GH), produce una proteina, **IGF-1**, responsabile della maggior parte degli effetti del GH.



Il concetto di polimorfismi e isoforme

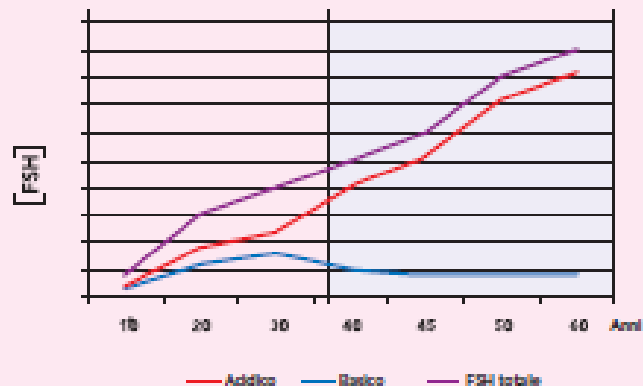
- Si definisce isoforma proteica una delle versioni di una stessa proteina che presenti alcune piccole differenze rispetto alle altre, spesso dovute a fenomeni di splicing alternativo o a modificazioni post traduzionali.
- Numerose isoforme sono anche dovute alla presenza di SNPs.





La composizione delle FSH-isoforme non rimane costante durante l'intero ciclo ovarico^{5,6,7,8,9}.

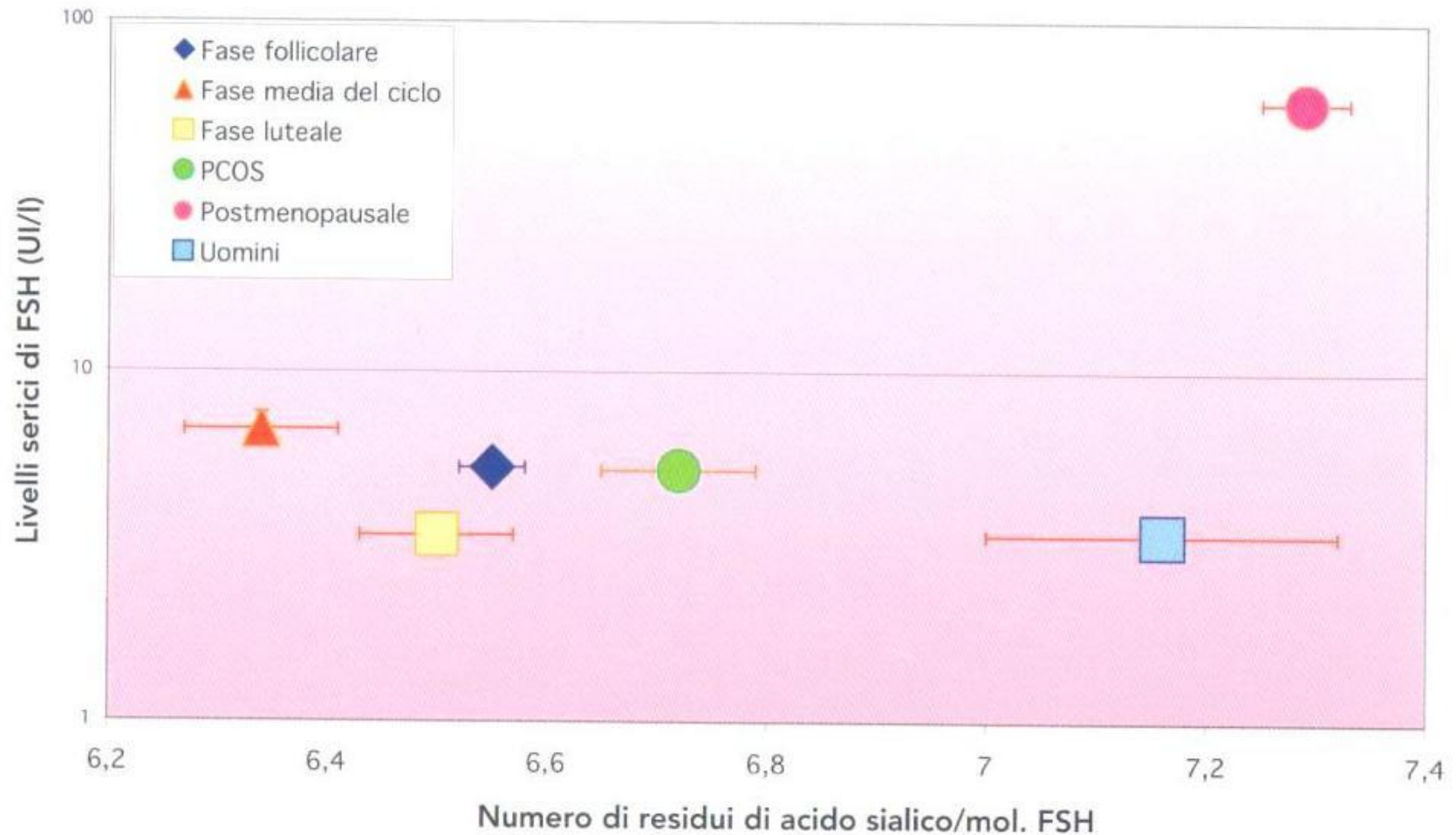
Nella fase follicolare precoce il rapporto tra le isoforme acidiche e meno acidiche è molto più alto, comparato con il picco ovulatorio, indicando che le isoforme acidiche (FSH) giocano un ruolo determinante nel reclutamento e nello sviluppo della coorte di follicoli.



Anche nella fase finale del ciclo riproduttivo e dopo la menopausa può essere osservato un significativo incremento della secrezione di isoforme acidiche di FSH^{4,9,10,11}. Questa variazione può essere postulata come la reazione fisiologica ad una refrattarietà ad una non-risposta ovarica, per es. l'ipofisi, non ricevendo nessun biofeedback produce più forme acidiche bioattive di FSH, al fine di provare a raggiungere l'ovulazione.

Sulfonation and Sialylation of Gonadotropins in Women during the Menstrual Cycle, after Menopause, and with Polycystic Ovarian Syndrome and in Men

Leif Wide, Tord Naessén, Inger Sundström-Poromaa, and Karin Eriksson



Mutational Analysis of the Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Receptor in Normal and Infertile Men: Identification and Characterization of Two Discrete FSH Receptor Isoforms*

MANUELA SIMONI, JÖRG GROMOLL, WOLFGANG HÖPPNER, AXEL KAMISCHKE, THORSTEN KRAFFT, DANIEL STÄHLE, AND EBERHARD NIESCHLAG



Review

TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol.16 No.8 October 2005

Full text provided by www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT

Genetic complexity of FSH receptor function

Jörg Gromoll and Manuela Simoni

2 SNPs nell'esone 10 comportano cambiamenti amminoacidici nei codoni 307 (Treonina/Alanina) e 680 (Asparagina/Serina) dando luogo a 2 distinte isoforme del recettore:

Thr307-Asn680

(TN)

Ala307-Ser680

(AS)

Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction

M.Simoni¹, E.Nieschlag and J.Gromoll

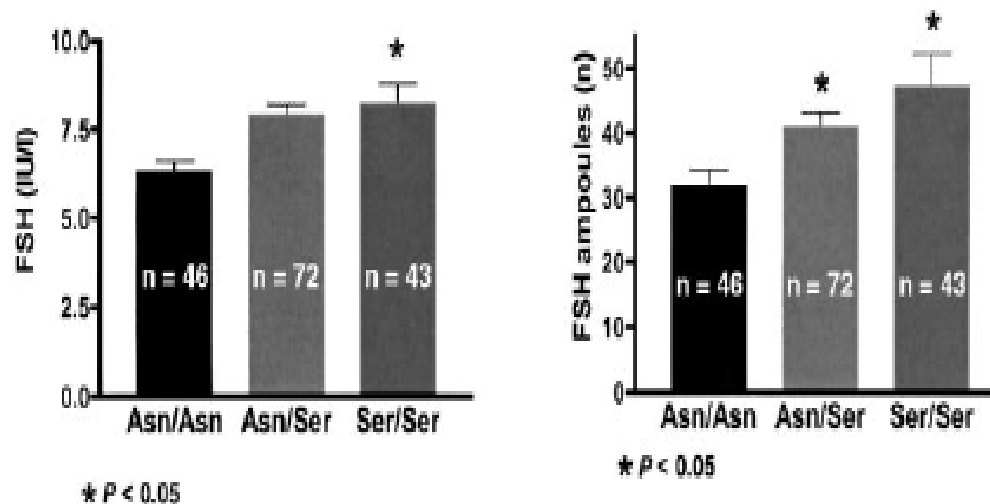


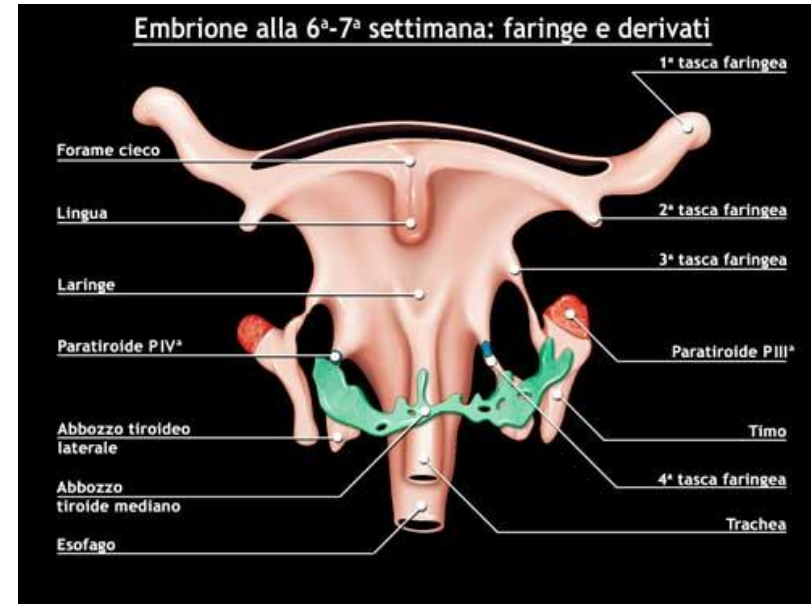
Figure 2. Serum day 3 FSH levels (left panel) and number of FSH ampoules (75 IU each) required in a controlled ovarian stimulation trial involving 161 ovulatory women subdivided into three groups according to the FSH receptor genotype at position 680 (modified from Perez Mayorga *et al.*, 2000). Perez Mayorga, M., Gromoll, J., Behre, H.M., Gassner, C., Nieschlag, E. and Simoni, M. Ovarian response to FSH stimulation depends on the FSH receptor genotype *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 3365–3369 (2000) copyright owned by The Endocrine Society.

TIROIDE EMBRIOLOGIA

La tiroide è la ghiandola endocrina che si sviluppa più precocemente nel corso della vita embrionale dei mammiferi, **24 giorni dopo la fecondazione**.

Si forma a partire da un ispessimento mediano della porzione ventrale del faringe, vicino all'abbozzo cardiaco. Ha una duplice origine embrionale da due distinte regioni dell'endoderma faringeo.

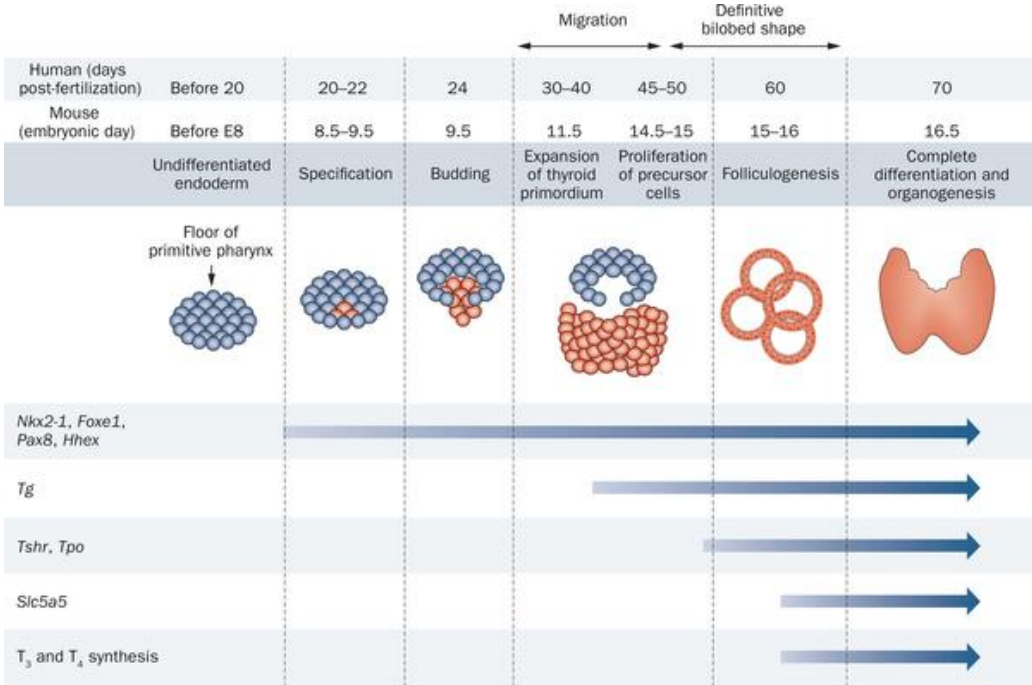
La porzione **follicolare**, che costituisce la parte principale della ghiandola, deriva dall'**endoderma**, mentre le **cellule parafollicolari** derivano dal **neuroectoderma**.



Tutti questi eventi sono sotto il controllo di specifici fattori di trascrizione i Thyroid Transcription Factors (TTF1, TTF2, PAX8, espressi nel corso dell'organogenesi.

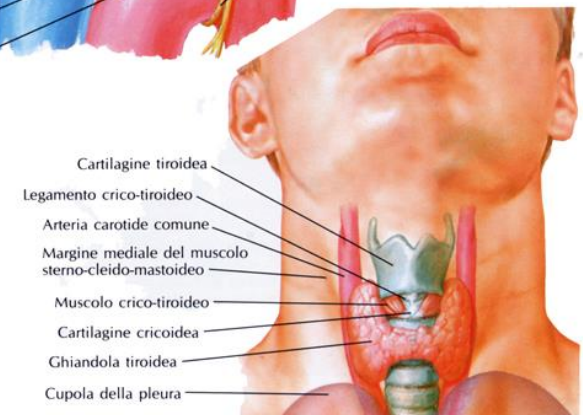
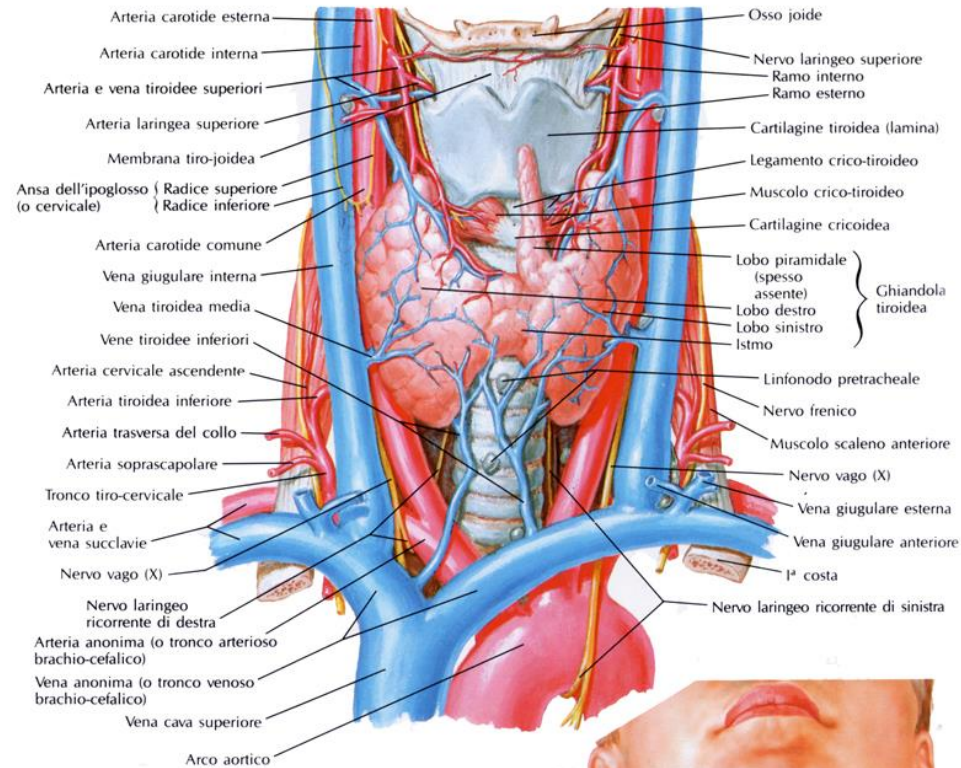
Alterazioni della loro espressione possono causare anomalie di sviluppo della ghiandola o di parte di essa.

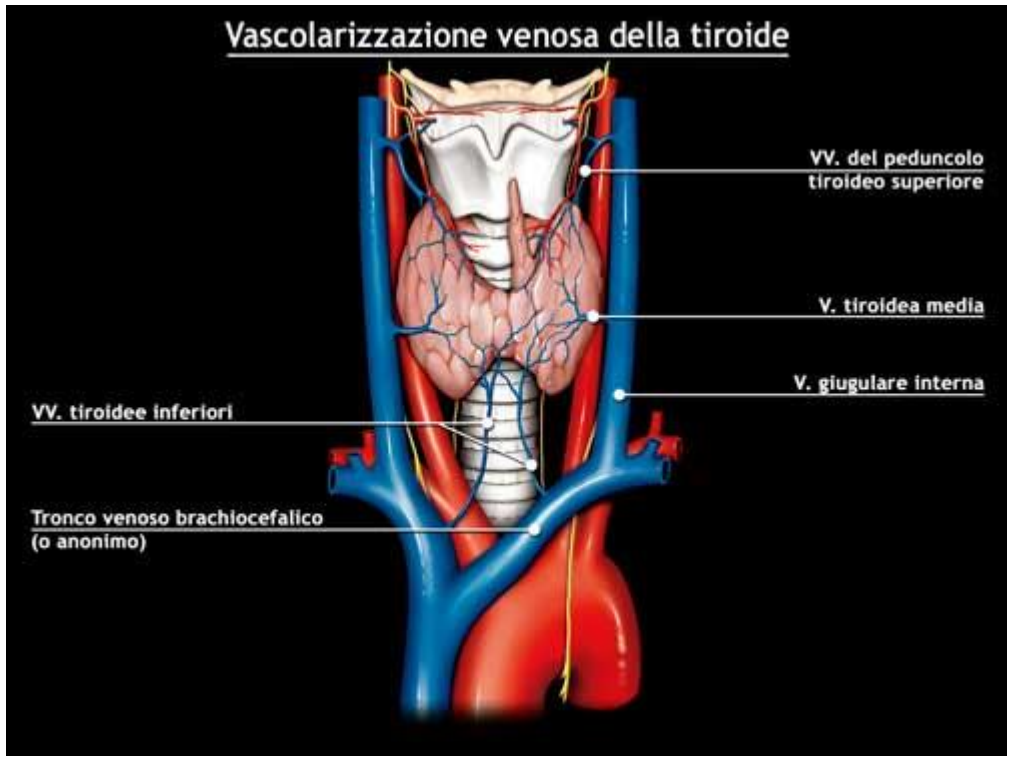
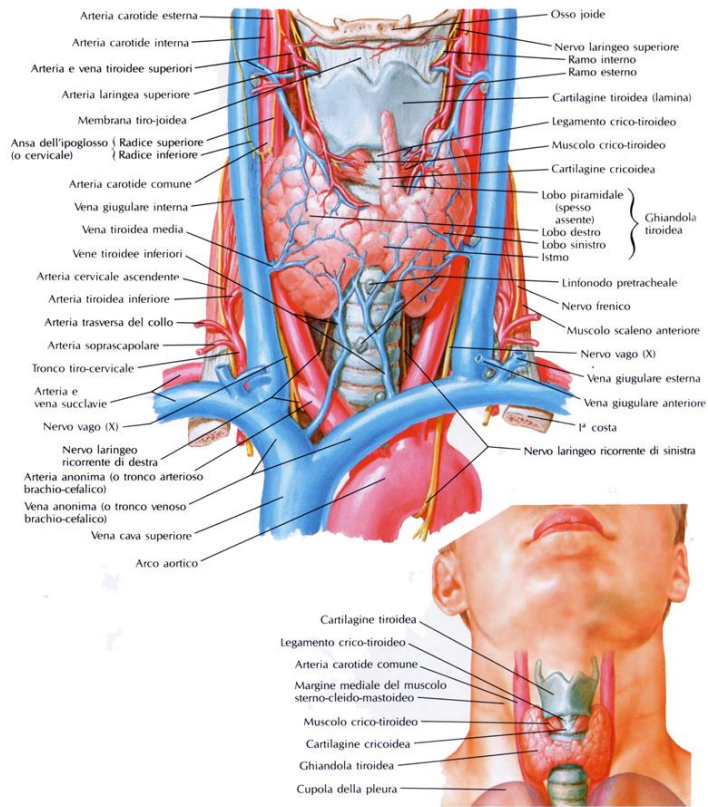
La tiroide fetale inizia la sintesi degli ormoni tiroidei a partire dalla **11° settimana di gestazione.**



TIROIDE ANATOMIA

- 1°-2° anello tracheale
- Volume di **circa 12 ml** nell'uomo e **9 ml** nella donna
- E' legata alla cartilagine tiroidea, alla cartilagine cricoidea e ai primi anelli tracheali.
- Il sistema linfatico tiroideo drena nei linfonodi laterocervicali, nei prelaringei e nei paratracheali.

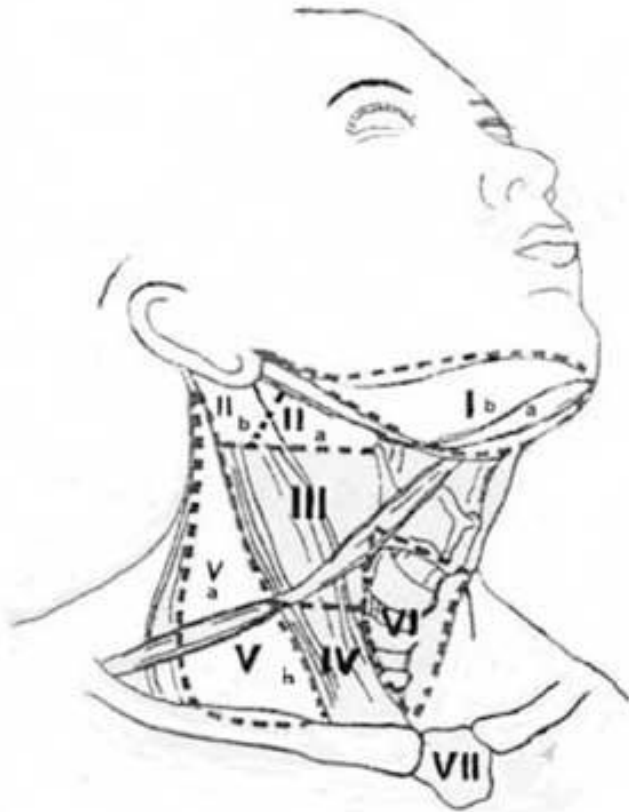




Arterie tiroidee superiori originano dalla carotide esterna; arterie tiroidee inferiori, rami del tronco tireocervicale dell'arteria succlavia.

Vena tiroidea superiore porta il sangue alla giugulare interna; vena tiroidea inferiore al tronco brachiocefalico.

TIROIDE - LINFONODI



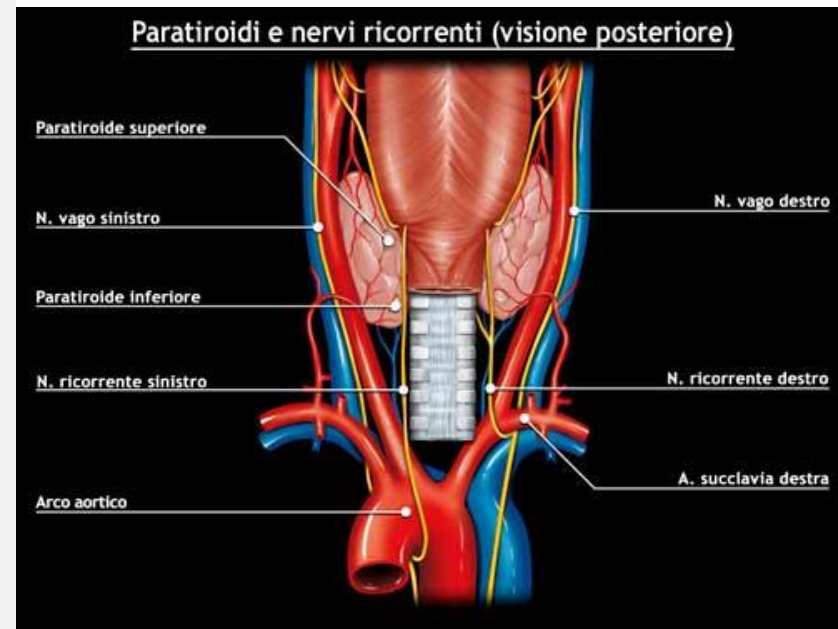
Livello	Sede
I	Linfonodi sottomandibolari
IA	Linfonodi sottomentonieri
IB	Linfonodi della loggia sottomandibolare
II	Linfonodi giugulari alti
IIA	Linfonodi giugulari alti antero-mediali al nervo accessorio spinale
IIB	Linfonodi giugulari alti postero-laterali al nervo accessorio spinale
III	Linfonodi giugulari medi
IV	Linfonodi giugulari inferiori
V	Linfonodi del triangolo posteriore
VA	Linfonodi del triangolo posteriore localizzati superiormente al ventre posteriore del muscolo omoioideo.
VB	Linfonodi del triangolo posteriore localizzati inferiormente al ventre posteriore del muscolo omoioideo.
VI	Linfonodi del comparto anteriore (compreso fra l'osso ioide superiormente e il tronco anonimo inferiormente e lateralmente delimitato dalle arterie carotidi comuni)
VII	Linfonodi del mediastino superiore

TIROIDE - INNERVAZIONE

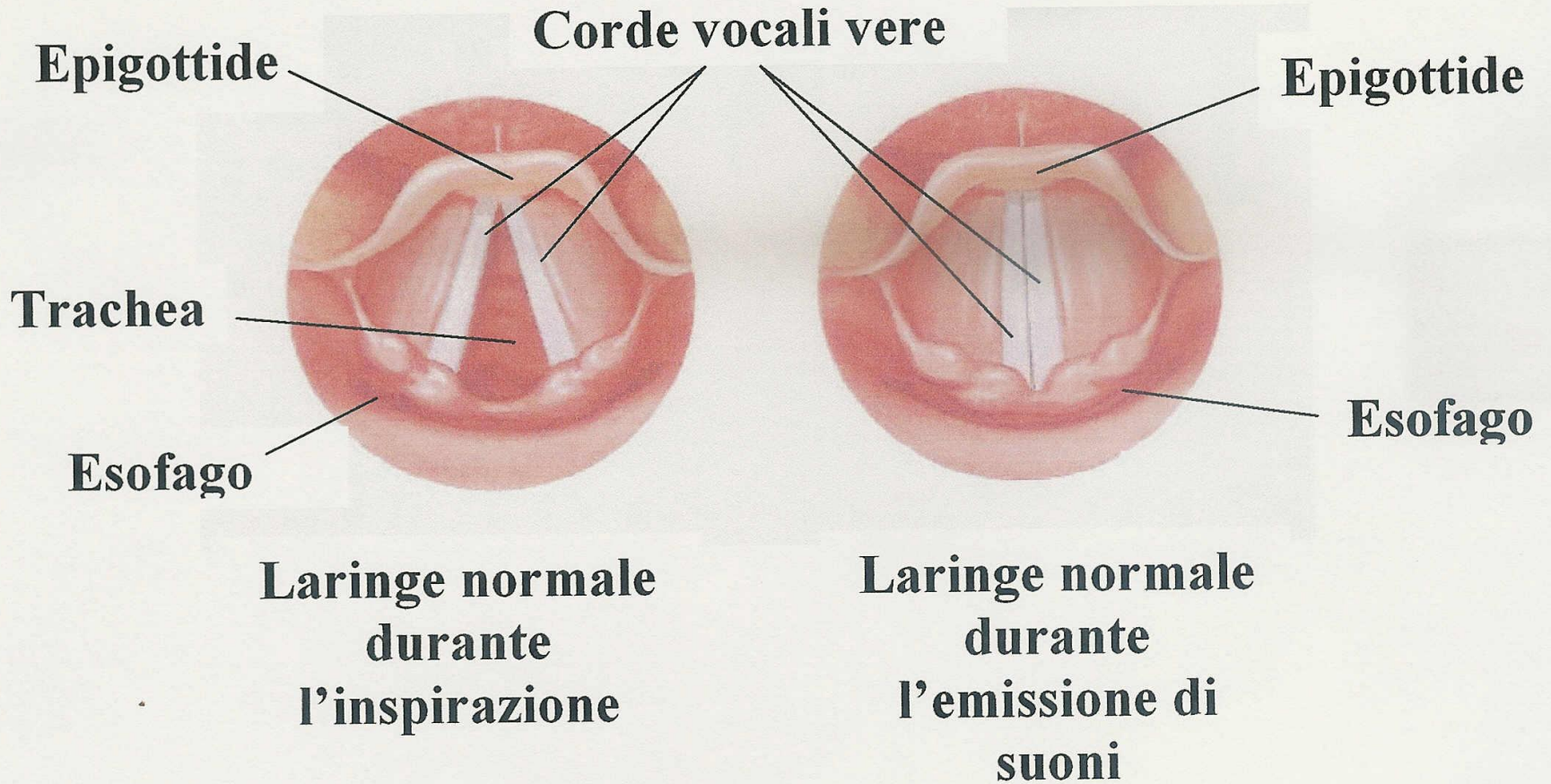
I nervi della laringe provengono dal nervo laringeo superiore e dal nervo laringeo inferiore del vago.

Il **nervo laringeo superiore** fornisce rami sensitivi a tutta la mucosa laringea e rami motori per il muscolo cricotiroideo;

il **nervo laringeo inferiore (ricorrente)**, **esclusivamente motore**, innerva tutti gli altri muscoli della laringe.



TIROIDE - INNERVAZIONE



TIROIDE - INNERVAZIONE



**Paralisi ricorrente
monolaterale**

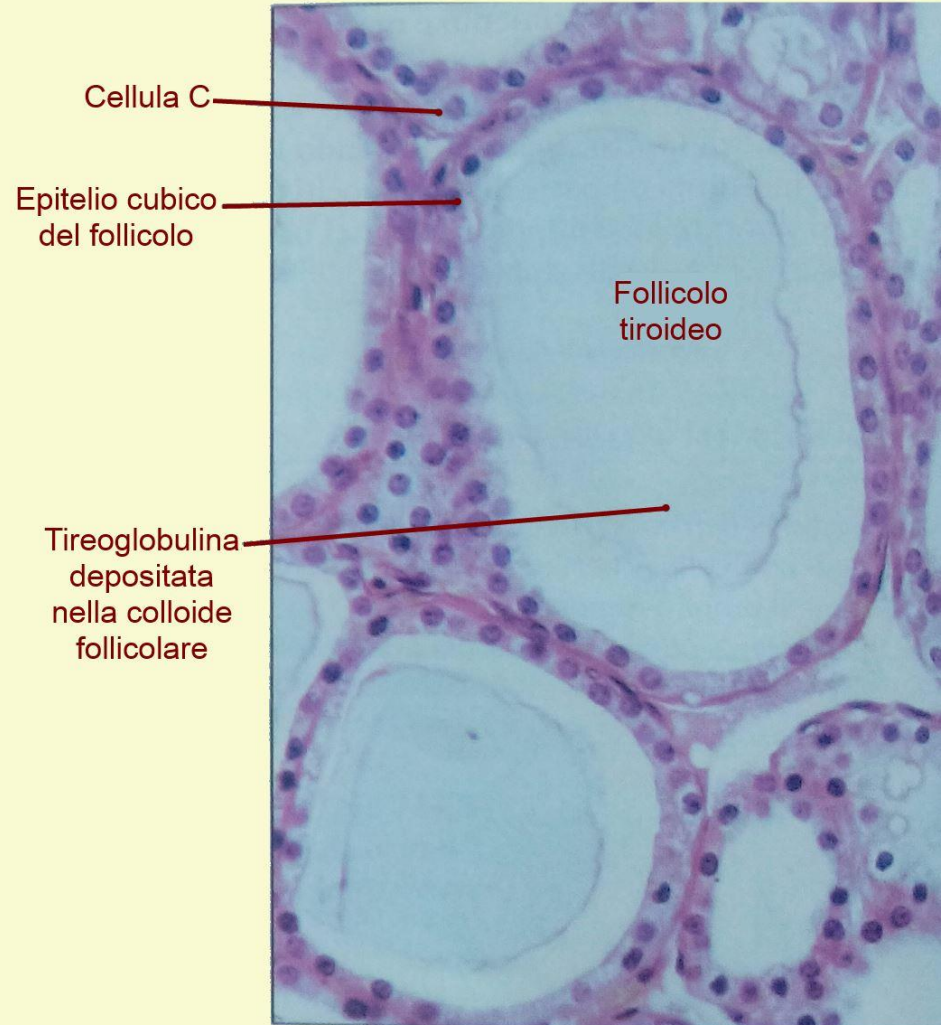
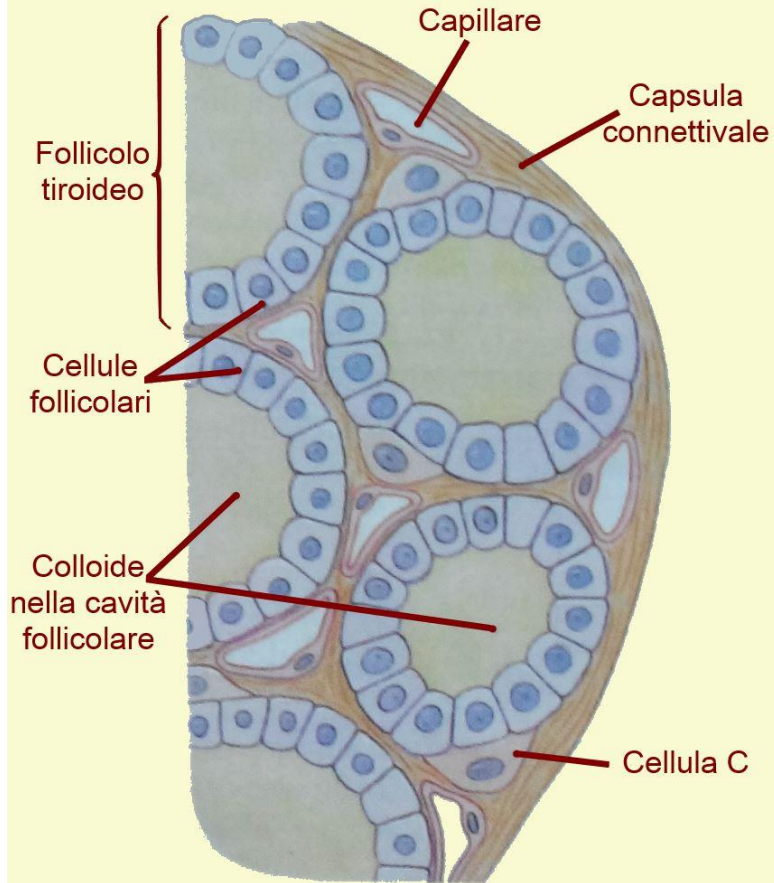


Paralisi ricorrente bilaterale

TIROIDE

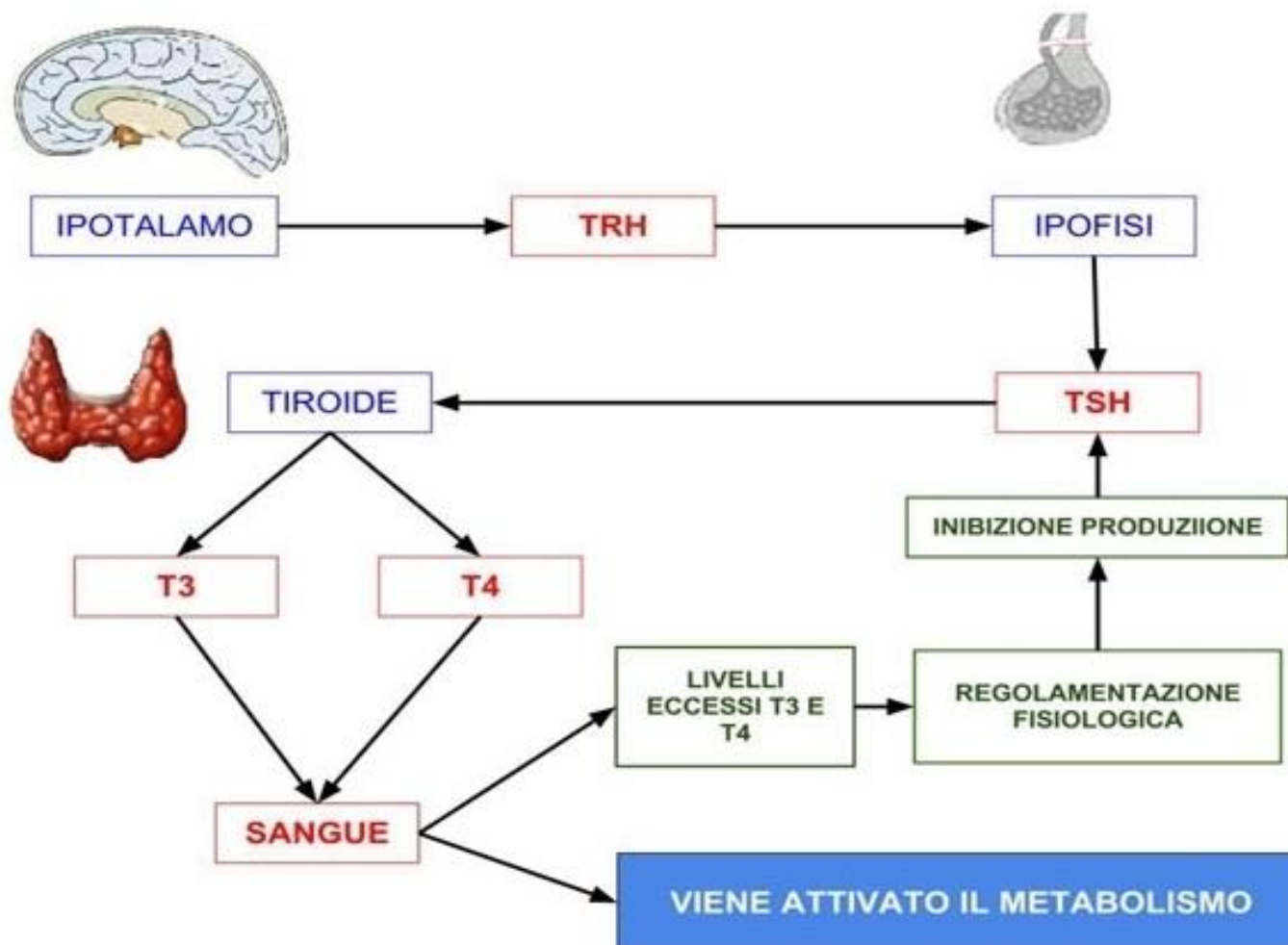
ISTOLOGIA

FOLLICOLO TIROIDEO



TIROIDE FISIOLOGIA

MECCANISMO ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - TIROIDE



IODIO

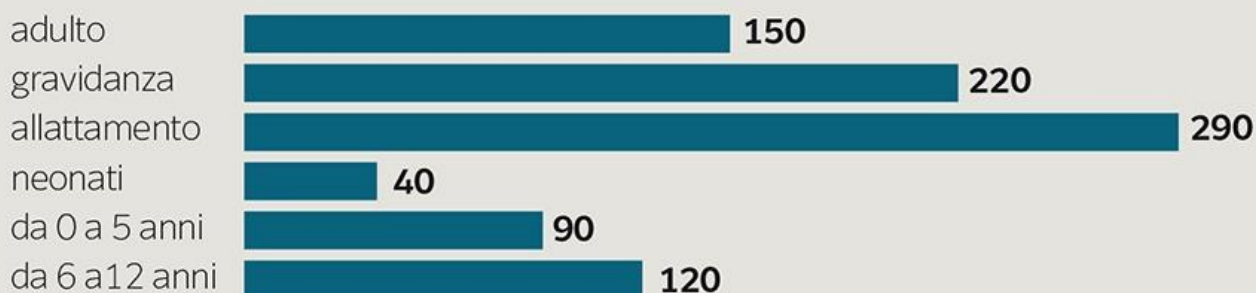
CICLO DELLO IODIO IN NATURA



Lo ione iodio contenuto nell'acqua di mare viene ossidato a iodio elementare che si volatilizza nell'atmosfera per ritornare a ricadere sul suolo sottoforma di pioggia, completando così il ciclo

Per non rischiare la carenza

Fabbisogni giornalieri di iodio in microgrammi (mcg)



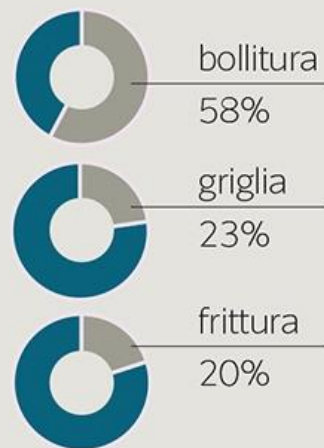
L'apporto dei cibi

Mcg di iodio per 100 grammi di alimento

74	Pesce di mare, crostacei e molluschi
30	Formaggi vaccini stagionati
15	Latte e yogurt
8	Uova
6	Cereali (pasta, pizza, pane)
3	Carne (bovina, suina, pollame)
3	Frutta e verdura (ortaggi a foglia, pomodoro, frutta fresca)*

* esistono patate e carote iodate che contengono 25-50 mcg per 100 g di prodotto

Le «perdite» con la cottura



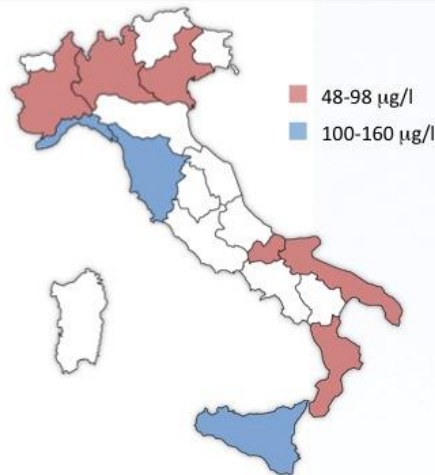
Il consumo di sale iodato in Italia è il 55% del totale del sale utilizzato



Per coprire il fabbisogno giornaliero di iodio, senza superare i livelli di consumo di sale raccomandati, possono contribuire: 5 grammi di sale iodato per l'adulto, 2-3 grammi di sale iodato nel bambino

IODURIA IN ETÀ SCOLARE

I dati di ioduria in età scolare raccolti dagli *Osservatori Regionali per la prevenzione del gozzo* tra il 2006 e il 2011 indicano una situazione di **iodosufficienza (100-160 µg/l)** soltanto in tre casi: **Liguria, Toscana e Sicilia**. Nelle restanti Regioni monitorate la ioduria segnala deficit più o meno importanti (range 48-98 µg/l)



Valori di ioduria in età scolare relativi a 9 Regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Liguria, Toscana, Molise, Puglia, Calabria e Sicilia); in molti casi, i dati sono relativi ad **aree limitate** e non generalizzabili a tutto il territorio

Dati aggiornati al 2014, disponibili soltanto per il Molise, confermano la iodoinsufficienza nella quasi totalità dei bambini esaminati

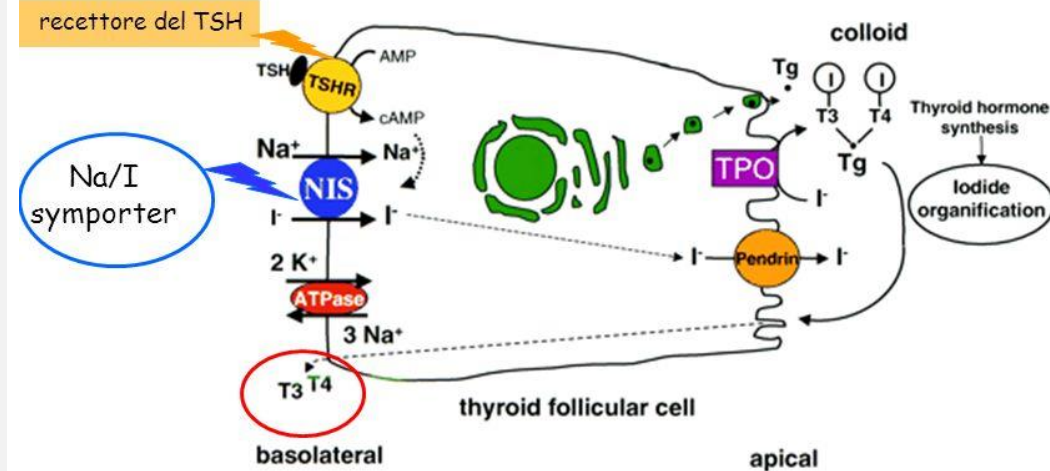
Dati Osservatori Regionali per la prevenzione del gozzo, 2006-12

Lo iodio viene escreto con le urine e la **ioduria** rappresenta un indice dell'apporto giornaliero di iodio in condizioni di equilibrio.

SINTESI E SECREZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

L'interazione del TSH al R, attraverso un meccanismo cAMP dipendente, stimola la captazione dello ioduro, l'ormonosintesi e la secrezione di ormoni tiroidei, modulando l'espressione di geni per il NIS, la Tg e la TPO.

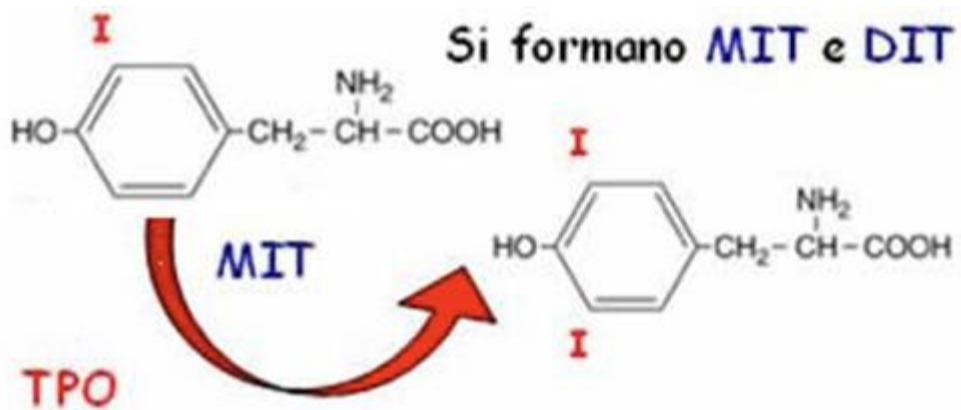
...DALLO IODIO AGLI ORMONI TIROIDEI



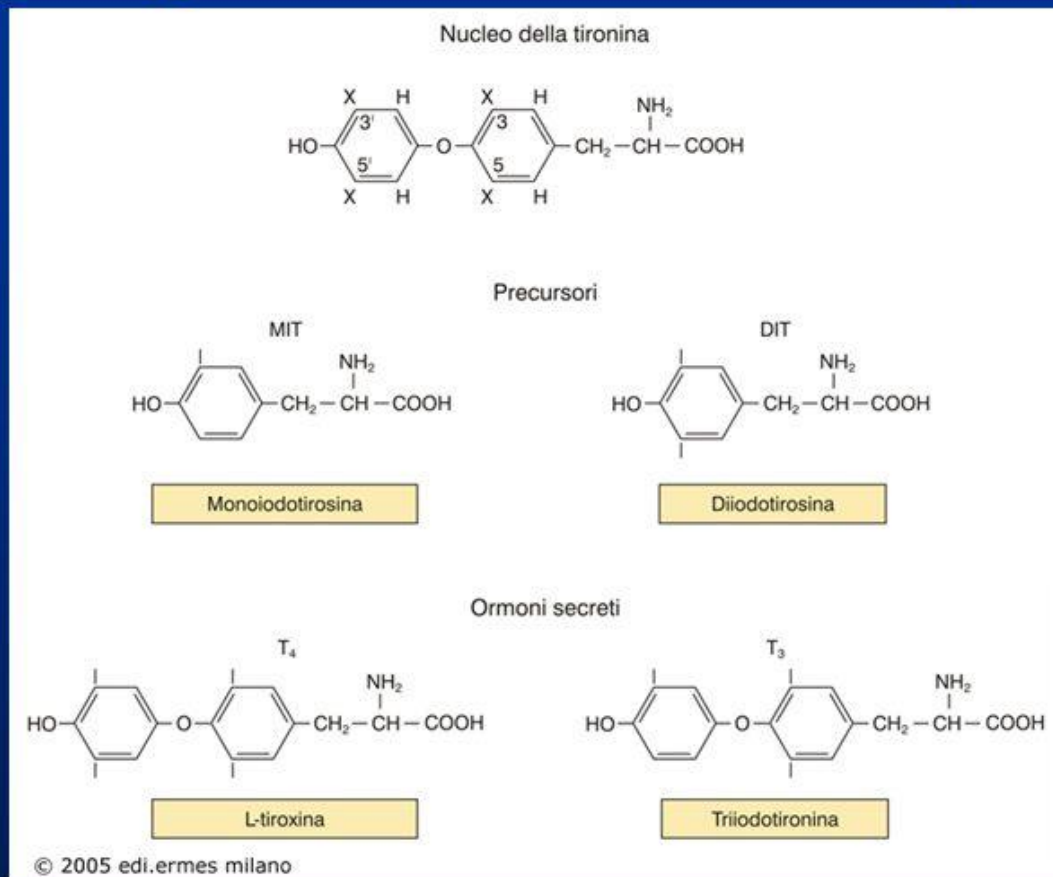
Lo iodio penetra all'interno della cellula tramite il NIS e poi viene

- 1 trasportato verso l'apice dalla *pendrina*
- 2 ossidato tramite la *perossidasi* tiroidea (*TPO*) in iodio libero
- 3 liberato sull'interfaccia cellula colloide
- 4 accoppiato a residui tirosinici della tireoglobulina (*TPO*).

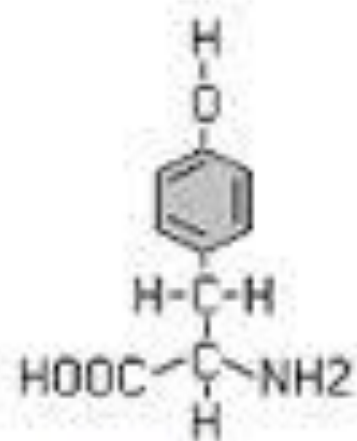
↓
ORMONI TIROIDEI



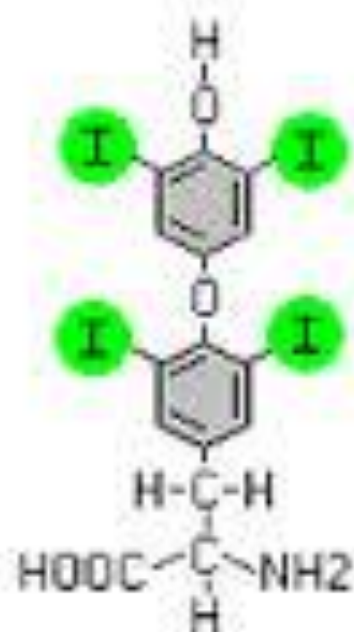
Struttura degli ormoni tiroidei e dei composti correlati



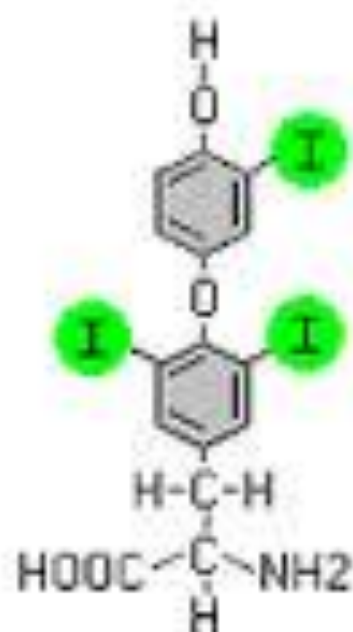
Nel processo di sintesi degli ormoni tiroidei si possono formare anche molecole diverse da T₃ e T₄, che vengono però metabolizzate all'interno del tireocita, recuperando lo IODIO ed il residuo tirosinico.



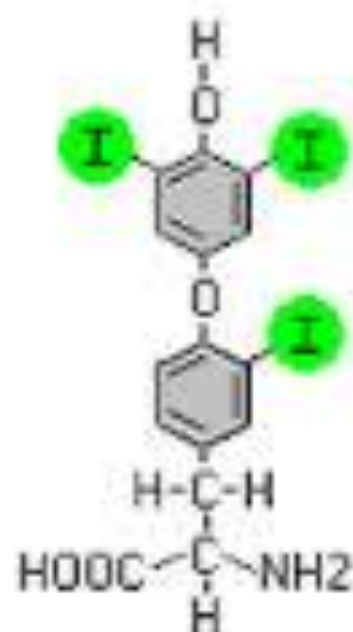
Tyrosine



Thyroxine (T₄)



Triiodothyronine
(T₃)



"Reverse T₃"
(inactive)

TRASPORTO IN CIRCOLO DEGLI ORMONI TIROIDEI E AZIONE DELLE DESIODASI

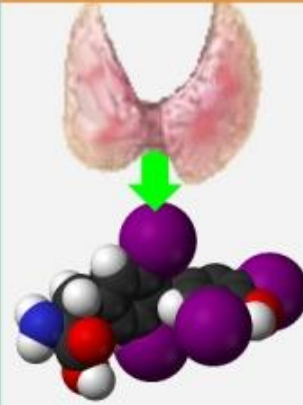
La T3 e la T4, essendo liposolubili, circolano in gran parte legate a proteine plasmatiche.

La T4 è legata per il 70% alla TBG, per il 15% alla transretina, per il 15% all'albumina e solo lo 0,05% circola in forma libera (maggiore emivita: 8 gg).

La T3 è trasportata per l'80% dalla TBG, in minima quota da transretina e albumina, e circola in forma libera per lo 0,5% (minore emivita: 2 gg).

Cos'è la tiroxina libera o FT4 ?

La tiroide
secerne l'ormone
tiroxina



T4 TOTALE

L'ormone passa nel sangue ma, avendo caratteristiche lipofile, non è solubile in esso e deve essere inglobato in una proteina.

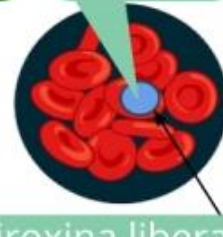
Il 75% viene
inglobato nella
proteina TBG



Il 24,7%
nella
albumina



Lo 0,3%
rimane
libero



tiroxina libera

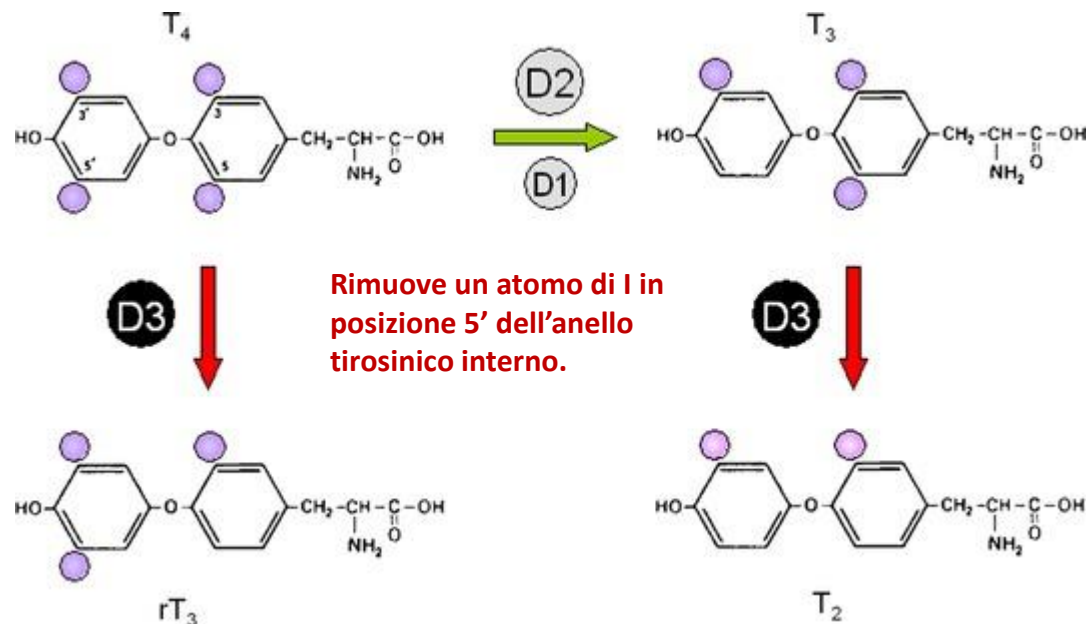
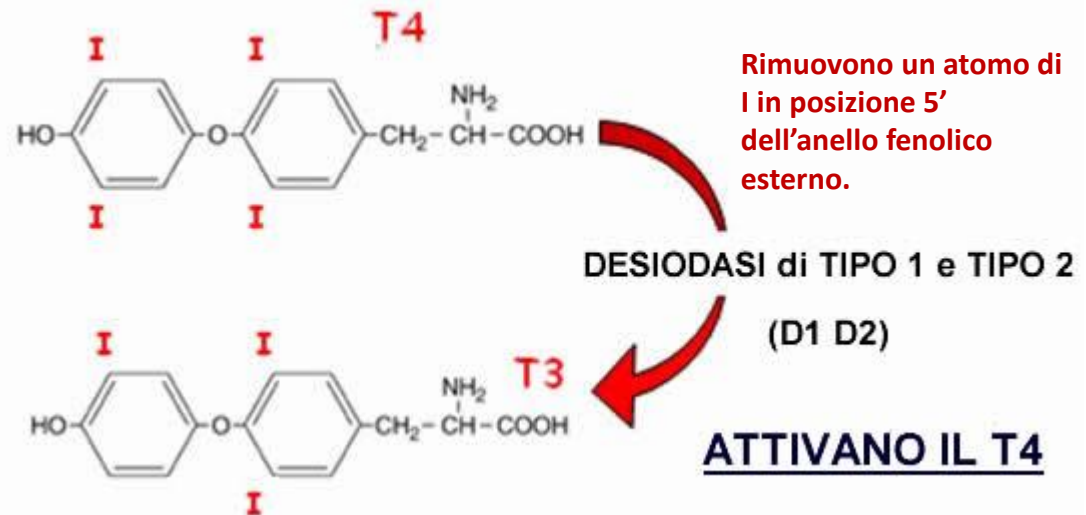
DESIODASI

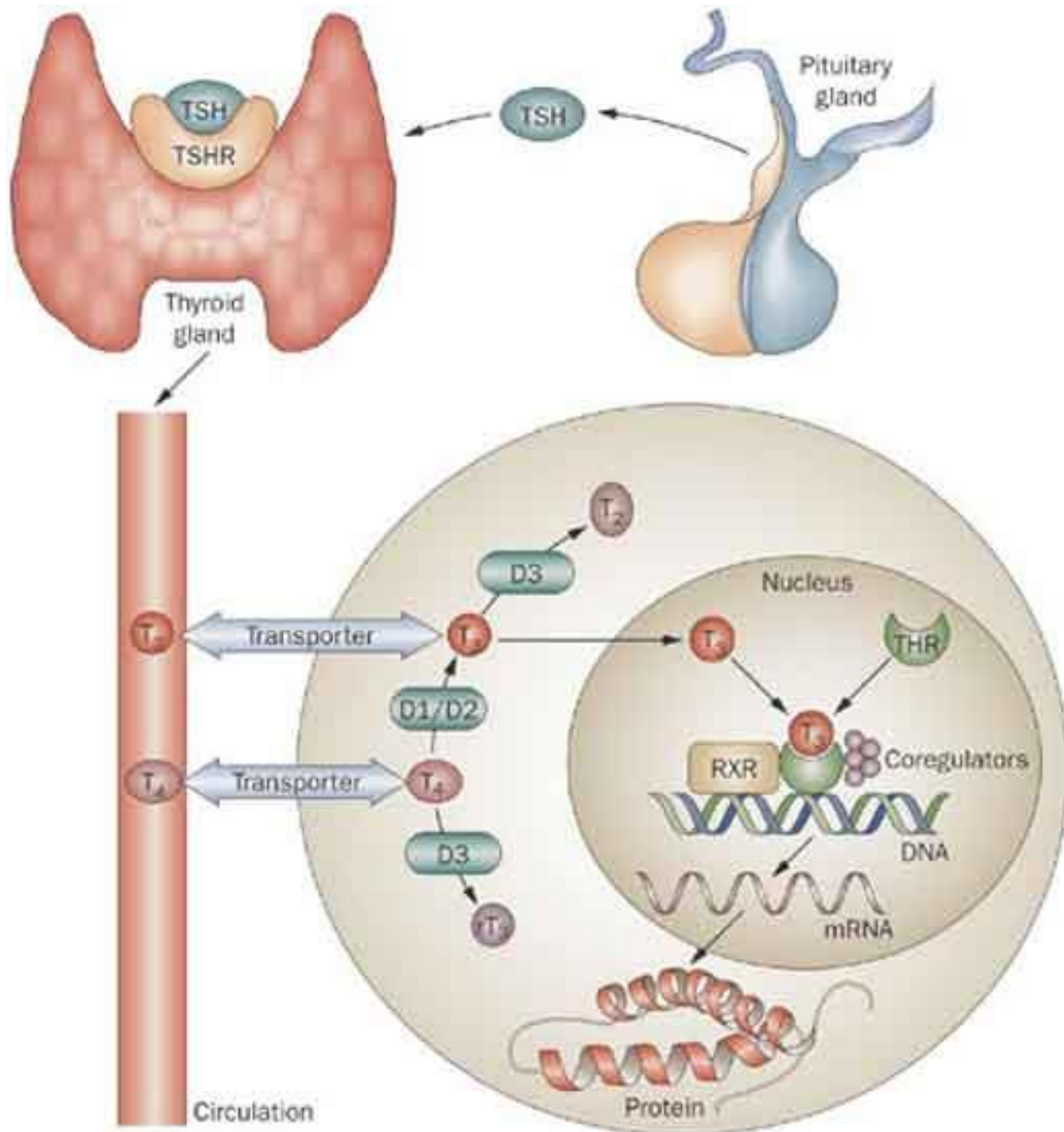
Una volta entrati nella cellula, gli OT sono veicolati da proteine di trasporto citosoliche e subiscono delle modificazioni ad opera di selenio-proteine chiamate **desiodasi**, che ne determinano l'attivazione o l'inattivazione.

La **tipo 1** è presente principalmente nel **fegato, rene e tiroide**.

La **tipo 2** è presente negli astrociti del **SNC, ipofisi anteriore, placenta, muscolo e tiroide**.

La **tipo 3** è presente principalmente nella **placenta, nel SNC e nei tessuti fetali**.





EFFETTI BIOLOGICI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Crescita e maturazione tissutale

Tiroide fetale dalla 11^a settimana di gestazione

Fondamentale per lo sviluppo del SNC nella vita fetale (cretinismo)

Dopo la nascita contribuisce allo sviluppo del SNC e del sistema scheletrico (cretinismo, ipoevolutismo)

Produzione di calore

Agiscono sul consumo di O₂

Mantengono la temperatura corporea e regolano l'adattamento al freddo

Sistema cardiovascolare

Regolano la frequenza e la contrattilità

Sistema pilifero

Essenziali per lo sviluppo dei peli non sessuali (capelli ciglia sopracciglia)

Ricambio di tutti i substrati essenziali

Sintesi proteica

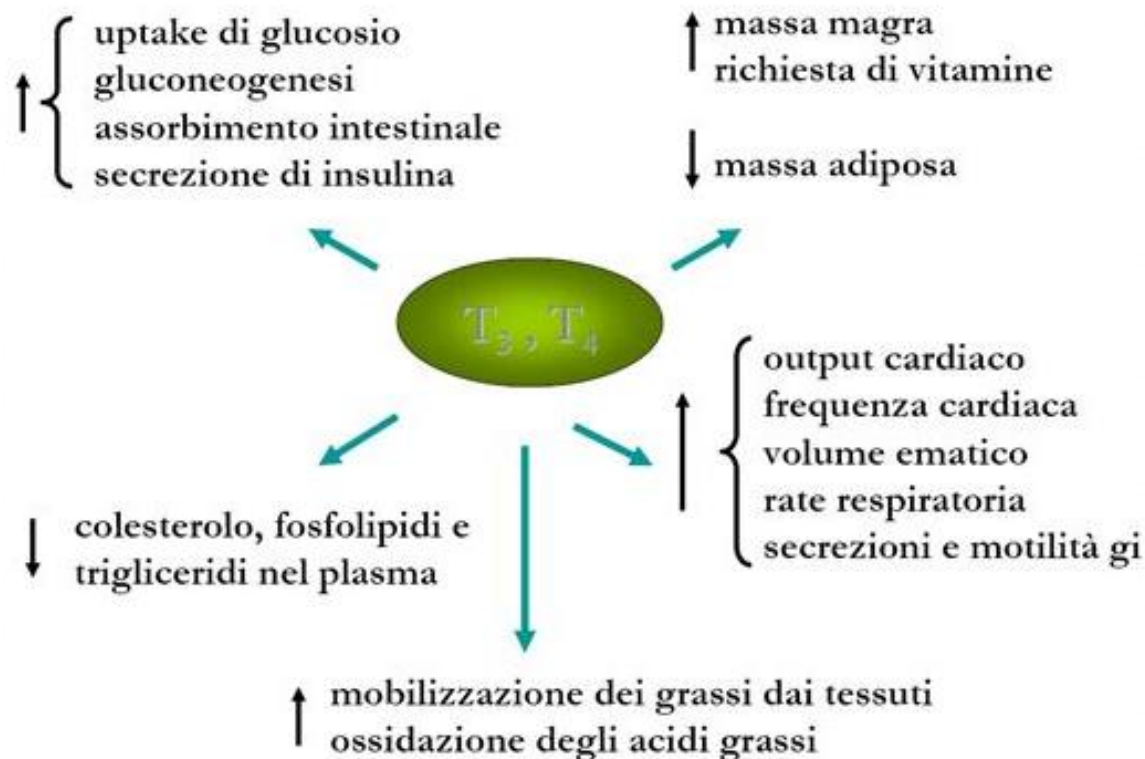
Gluconeogenesi e glicogenolisi

Sintesi, mobilizzazione, e catabolismo del colesterolo

Anabolico a concentrazioni fisiologiche

Catabolico a concentrazioni elevate

- Sono essenziali per un normale sviluppo psicofisico e per i processi di differenziazione.
- Controllano il metabolismo proteico, glicidico e lipidico e la funzione di tutti gli organi con effetti biologici che variano da un tessuto all'altro.
- A concentrazioni fisiologiche hanno azione anabolica, a concentrazioni patologiche hanno azione catabolica

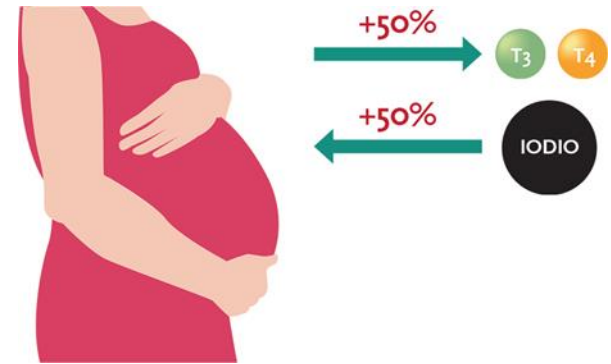


FUNZIONE TIROIDEA NELLE DIVERSE FASCE DI ETA'

La funzione tiroidea varia nelle diverse epoche della vita e questo spiega anche il variabile fabbisogno di iodio nelle diverse età.

La **gravidenza** determina una serie di modificazioni fisiologiche della funzionalità tiroidea attraverso i seguenti meccanismi:

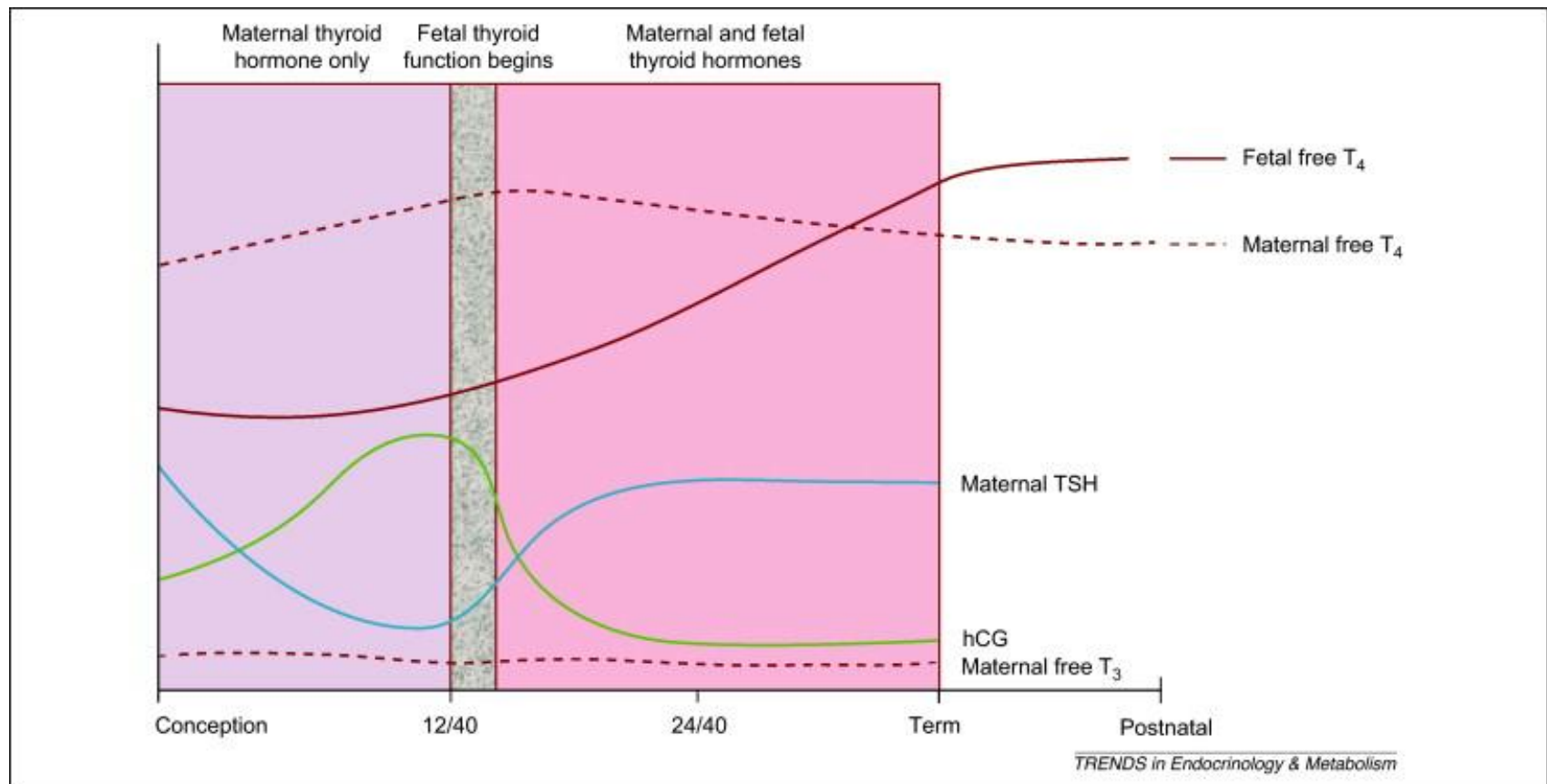
- gli **estrogeni** stimolano la sintesi epatica della TBG a partire dalle prime settimane gestazionali con conseguente aumento della concentrazione plasmatica totale di ormoni tiroidei e riduzione della quota libera, biologicamente attiva;
- il **passaggio transplacentare** di ormoni tiroidei riduce ulteriormente le concentrazioni plasmatiche di FT4 materna;
- l'**aumentata secrezione di gonadotropina corionica placentare** (con un picco alla decima settimana gestazionale) determina, in virtù dell'omologia strutturale con la subunità α del TSH, un'aumentata ormonosintesi;
- l'**incremento dell'escrezione renale di iodio** (per aumento del flusso renale plasmatico e del filtrato glomerulare) e il passaggio transplacentare di iodio ne spiegano l'aumentato fabbisogno in gravidanza.



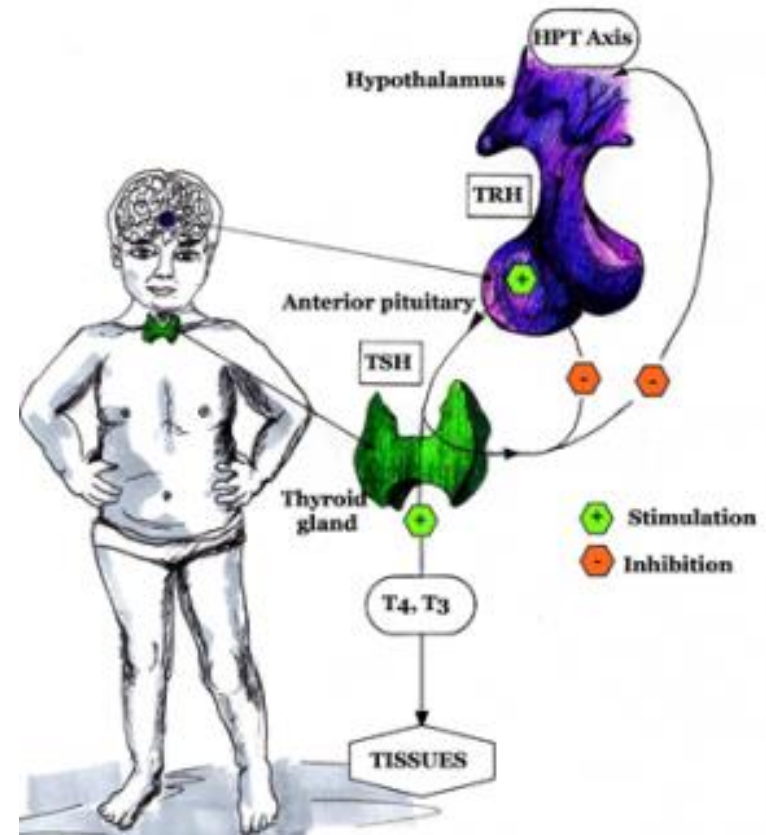
Nel **feto** l'ormonosintesi inizia dall'XI-XII settimana gestazionale; prima di tale periodo il fabbisogno ormonale dell'embrione è soddisfatto dal passaggio transplacentare della T4 materna. La secrezione fetale di T4 aumenta progressivamente nell'arco della gestazione

e la tiroide materna continua a contribuire al fabbisogno ormonale fino a completa maturazione della ghiandola fetale.

Al **momento della nascita** le concentrazioni sieriche di TSH aumentano e quindi parallelamente anche quelle di FT3 e FT4, che rimangono elevate nei primi giorni di vita post-natale per rispondere alle aumentate richieste metaboliche del neonato.

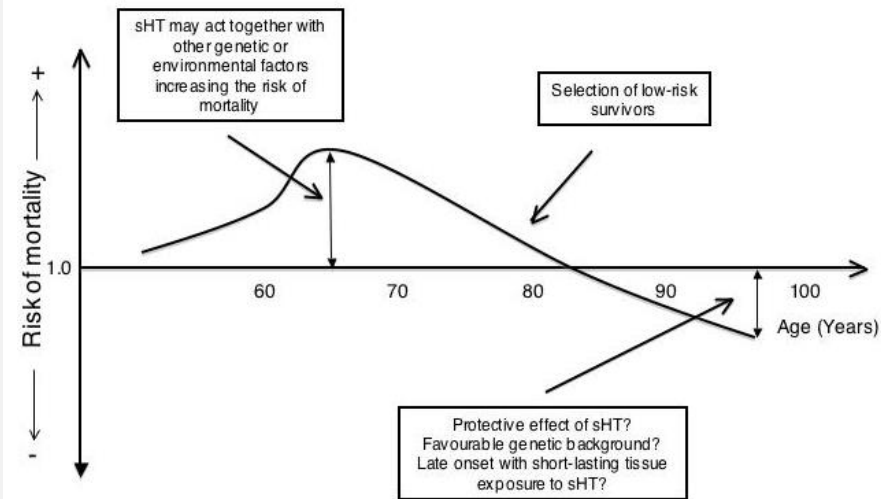


Nell'**infanzia** le concentrazioni sieriche di FT3 e TSH tendono ad essere maggiori rispetto all'età adulta, pertanto nella valutazione degli esami ormonali bisogna prendere in considerazione i valori di riferimento specifici per l'età.



Durante la **senescenza** si determinano modificazioni istologiche quali aumento della fibrosi e riduzione delle dimensioni dei follicoli e del numero di tireociti. Tali alterazioni, insieme alla ridotta secrezione di TSH ipofisario, possono comportare la **ridotta produzione e secrezione di T4**, cui tuttavia non corrisponde una ridotta concentrazione sierica di FT4 per il concomitante decremento del metabolismo periferico.

La ridotta attività delle **desiodasi tipo I-II** può comportare una riduzione delle concentrazioni di FT3.



DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLE TIREOPATIE

Al fine di non incorrere in richieste inappropriate, la clinica deve sempre guidare l'ipotesi diagnostica e la corretta diagnosi richiede l'integrazione di dati anamnestici, laboratoristici e strumentali.

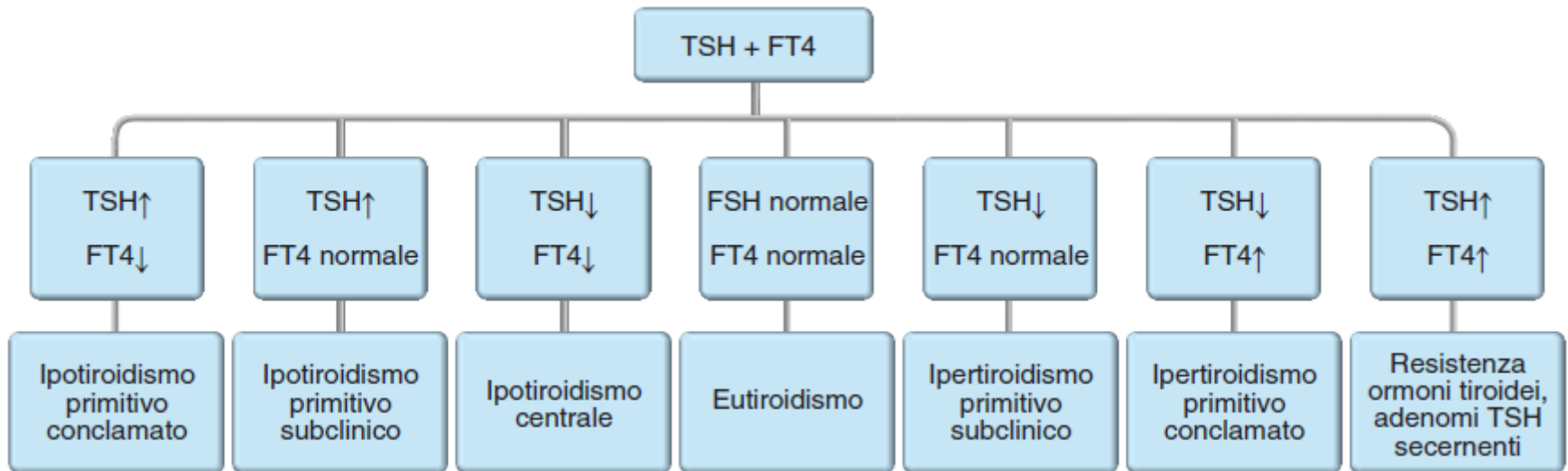
Schematicamente, possiamo suddividere i test laboratoristici in cinque gruppi:

- **test che valutano l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide**
- **determinazione degli anticorpi antitiroidei**
- **determinazione di Tg e calcitonina**
- **test che valutano gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei**
- **misurazione dello iodio urinario (ioduria)**

VALORI DI NORMALITÀ DEGLI INDICI DI FUNZIONE TIROIDEA (UNITÀ SMD)

TSH	0,4-2,5 mUI/l	Tireoglobulina	5-25 ng/ml
FT3	0,2-0,4 ng/dl	Anticorpi anti-Tg	Assenti
FT4	0,7-1,9 ng/dl	Anticorpi anti-TPO	Assenti
Calcitonina	<10 pg/ml	Anticorpi anti-TSH-R	Assenti

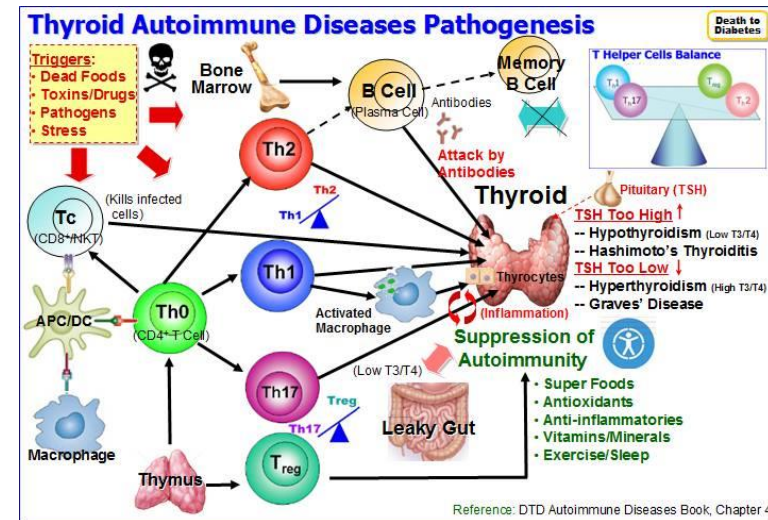
Test che valutano l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide



Determinazione degli anticorpi antitiroidei

La diagnosi di laboratorio delle tireopatie autoimmuni si basa sul dosaggio degli **Ab antitireoglobulina (Anti-Tg), antitireoperossidasi (Anti-TPO) e antirecettore del TSH (Anti-TSH-R o TRAb)**.

Titoli elevati delle prime due classi di anticorpi si osservano quasi costantemente nella tiroidite cronica linfocitaria, post-partum e silente mentre quelli antirecettore del TSH sono dosabili in oltre il 90% dei casi di malattia di Basedow.



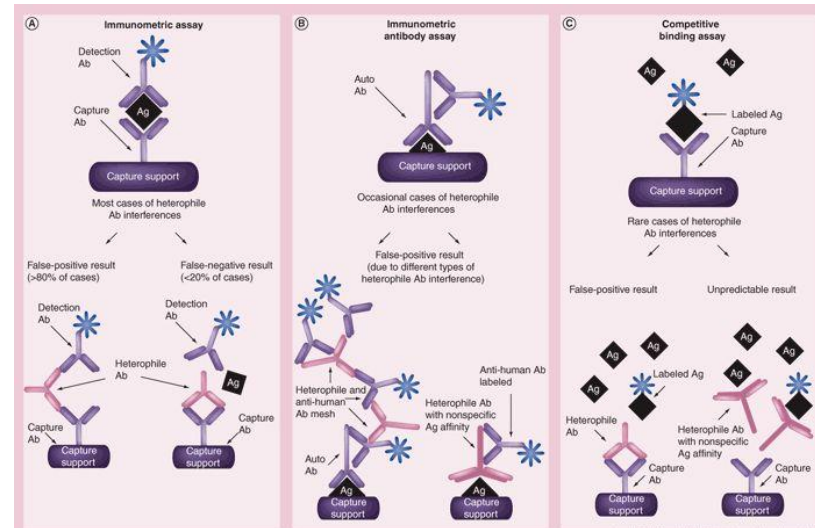
Tireoglobulina (Tg)

L'impiego clinico del dosaggio della Tg è indicato in cinque situazioni:

- 1. nel follow-up dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide**, dopo tiroidectomia totale e terapia radiometabolica. In questo caso la Tg ha valore di marcatore tumorale e il suo rialzo è indicativo di malattia residua o metastatica;
- 2. nel 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;
- 3. nell'ipotiroidismo congenito**, per la diagnosi differenziale tra agenesia ed ectopia tiroidea;
- 4. nella fase iniziale della tiroidite subacuta**, dove, a causa della lacerazione dell'epitelio follicolare, vi è un'elevata dismissione in circolo della Tg;
- 5. nella tireotossicosi factitia**, in quanto risulta indosabile o con valori molto bassi.

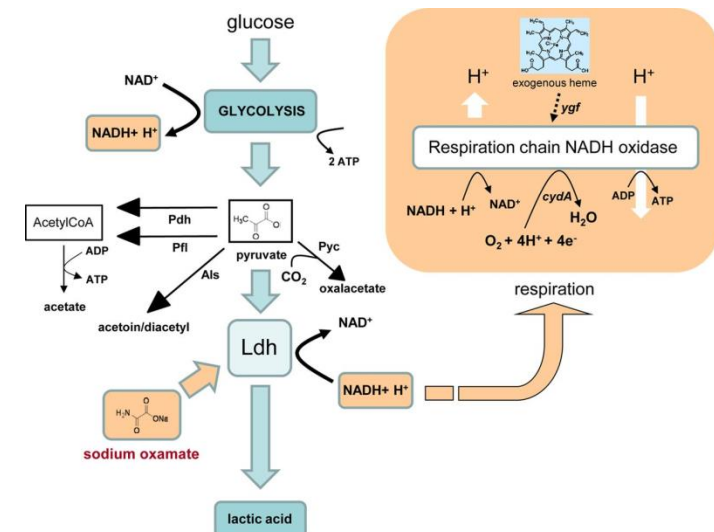
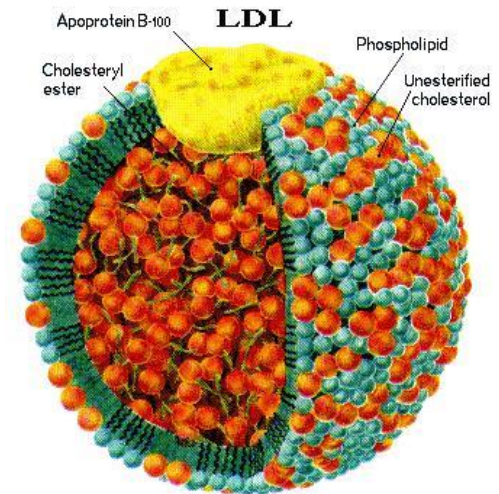
Tireoglobulina

La sua concentrazione può essere falsamente ridotta in presenza di **Ab anti-Tg**, condizione che va quindi previamente accertata per una corretta interpretazione dei risultati.



Test che valutano gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei

Colesterolo, specie LDL, che è aumentato nell'ipotiroidismo, CPK, LDH, ALT, AST che possono modificarsi sia in corso di ipo che di ipertiroidismo.

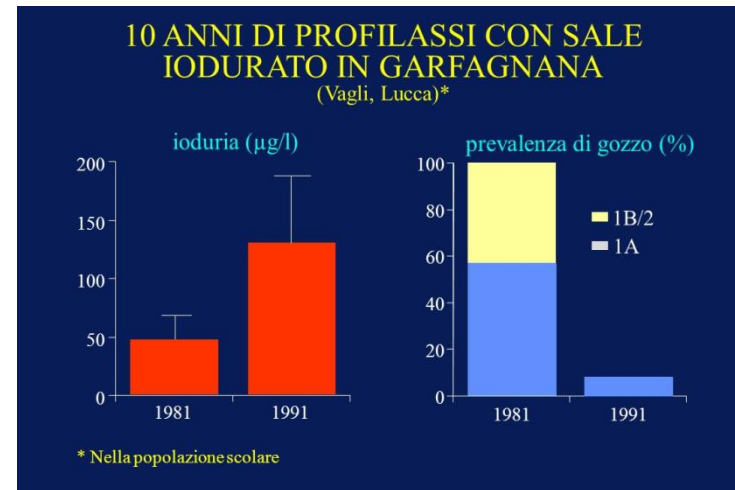


Misurazione dello iodio urinario (ioduria)

La ioduria rappresenta un **indicatore molto affidabile di recente apporto di iodio**, in quanto più del 90% dello iodio assorbito con l'alimentazione, viene eliminato con le urine nelle 24-48 ore successive.

Tuttavia, data l'ampia variabilità giornaliera del contenuto di iodio negli alimenti la ioduria è fortemente condizionata dalla quantità di iodio assunto nelle 24 ore precedenti al campionamento.

La ioduria misurata in campioni estemporanei non può quindi essere utilizzata come indicatore di apporto di iodio a livello individuale ma diviene un **parametro affidabile di apporto di iodio in una popolazione in ampi studi epidemiologici** per i quali l'errore dovuto alla variabilità individuale diventa trascurabile.



DIAGNOSI STRUMENTALE DELLE TIREOPATIE

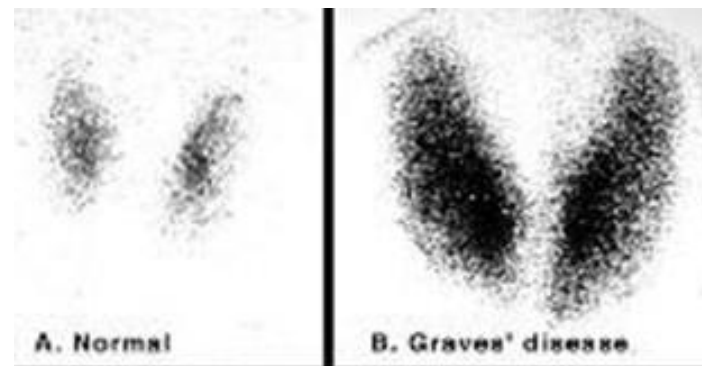
Scintigrafia e Captazione

La scintigrafia tiroidea è l'esame impiegato per la valutazione funzionale del parenchima ghiandolare e delle lesioni nodulari. Si basa sulla capacità della tiroide di concentrare elettivamente ioduro e altri anioni monovalenti, come il tecnezio, fornendo informazioni sulla distribuzione intraparenchimale del rispettivo radioisotopo.

Come traccianti vengono impiegati il **radioiodio** (123-I) o il **Tecnezio** (99-m-Tc).

Il primo è un tracciante con **un'emivita di 13 ore** che, analogamente allo iodio organico, viene captato dai tireociti ed organificato.

Il tecnezio, al contrario, è esclusivamente captato dal tireocita, non subisce organificazione, e viene dismissed dopo circa **20 minuti**.

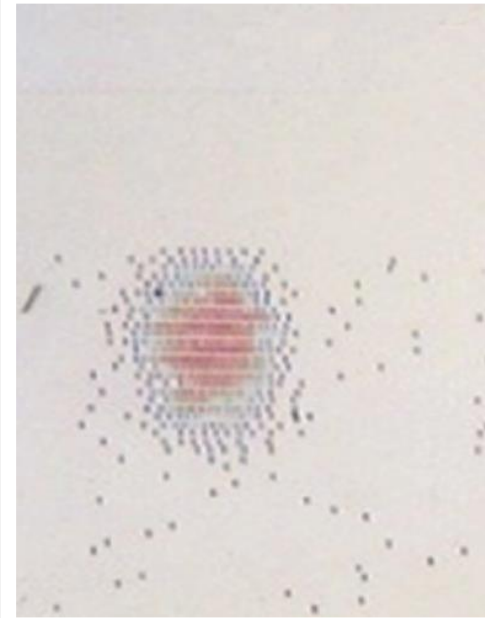


E' indicata nella valutazione funzionale dei noduli tiroidei soprattutto quando il TSH è ridotto.

In quest'ultimo caso la scintigrafia consente di distinguere i noduli in caldi, freddi e isocaptanti.

- **Caldi**: dotati di autonomia funzionale e capacità di inibire la captazione da parte del tessuto tiroideo sano. Si definiscono “tossici” quando producono un eccesso di ormoni tiroidei e causano segni e sintomi da ipertiroidismo;
- **Freddi**: caratterizzati da tessuto ipo- o non funzionante
- **Isocaptanti**: caratterizzati da tessuto normofunzionante

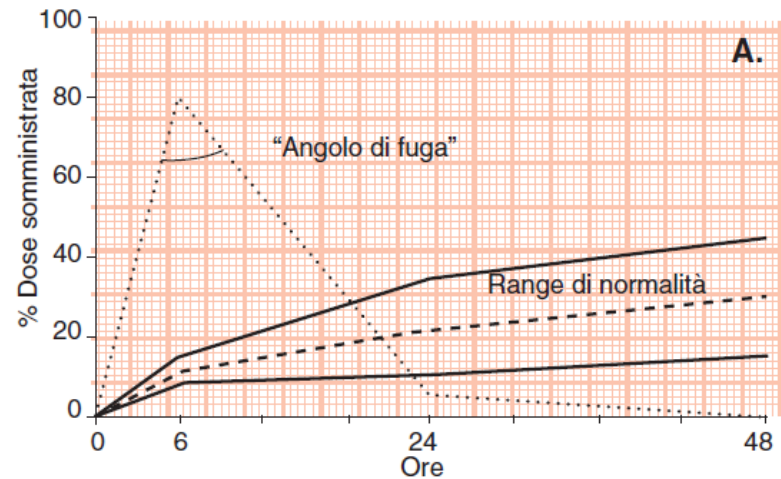
Scintigrafia e
Captazione



Il **test di captazione** si esegue somministrando ^{131}I per via orale e si valuta la percentuale del tracciante che è stata captata e trattenuta o dismessa dalla ghiandola, con controlli a 3-6 ore e a 24 ore.

Quando possibile è preferibile l'uso del ^{123}I che ha il vantaggio di esporre ad una minore attività radioisotopica ma lo svantaggio di essere costoso e di avere una breve emivita per cui può essere usato solo nelle ore precoci (fino alla terza ora).

Scintigrafia e Captazione

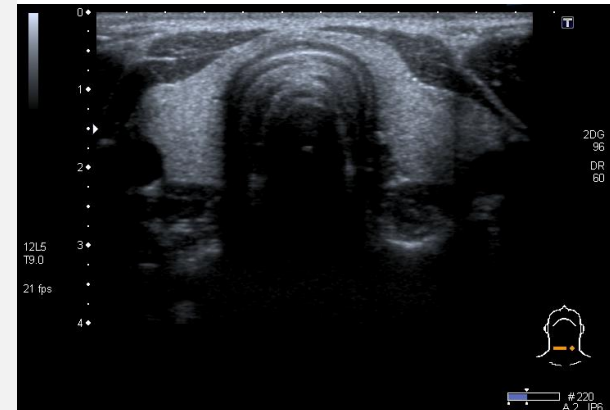


L'esame ecografico, per l'immediatezza dell'informazione che fornisce, completa l'esame obiettivo della tiroide.

E' la metodica **più sensibile** per una misura oggettiva del **volume** della ghiandola (In Italia il volume tiroideo nei soggetti adulti di genere **maschile** è di circa $12,9 \pm 3,6$ ml e in quello **femminile** di circa $9,2 \pm 2,9$ ml), per valutare modificazioni strutturali in corso di patologia diffusa e per identificare lesioni nodulari, consentendo di selezionare quali sottoporre ad agoaspirazione.

L'esame si estende ai linfonodi locoregionali, soprattutto per il monitoraggio dei pazienti affetti da Ca tiroideo.

Ecografia



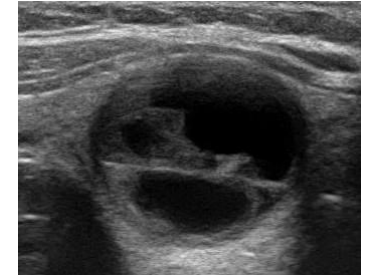
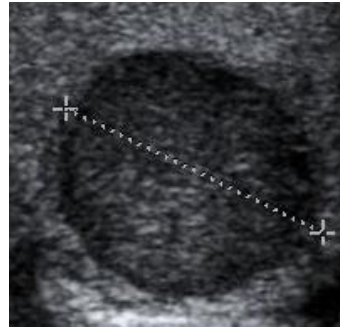
Ecografia

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DELLE LESIONI NODULARI

Ecostruttura	Nodulo solido, nodulo cistico, nodulo misto
Ecogenicità	Nodulo isoecogeno, nodulo ipoecogeno, nodulo iperecogeno
Margini	Regolari, irregolari, sfumati, orletto completo/incompleto, guscio calcifico
Calcificazioni	Microcalcificazioni, macrocalcificazioni
Color Doppler	Assente o di tipo 1, perinodulare o di tipo 2, peri e intra-nodulare o di tipo 3

Ecografia

Noduli {
Solidi
Cistici
Misti

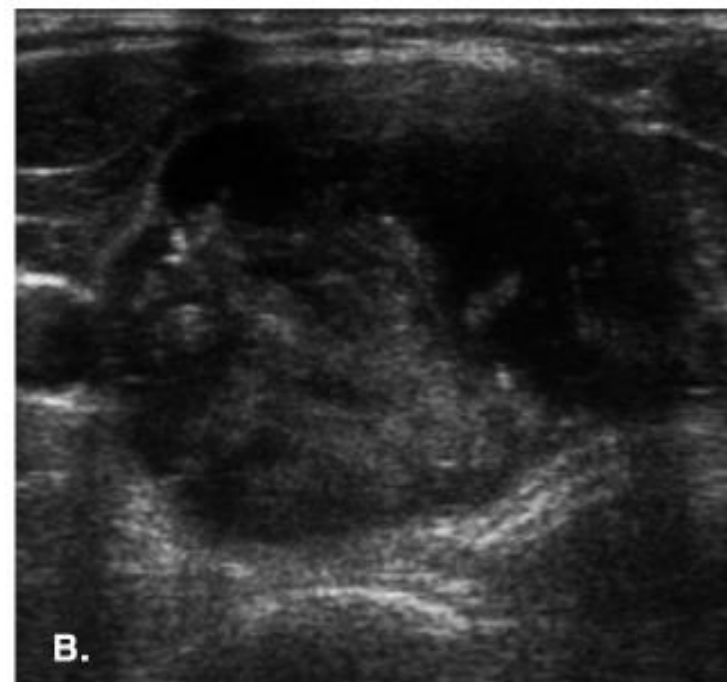


Sospetto di malignità

- Ipoecogenicità marcata
- Presenza di microcalcificazioni
- Margini irregolari, mal definiti o assenza di un alone evidente
- Diametro antero-posteriore maggiore di quello trasversale
- Elevata vascolarizzazione intranodulare all'ecolor Doppler

Tabella 10.1 Caratteristiche ecografiche che consentono di distinguere un nodulo benigno da uno maligno

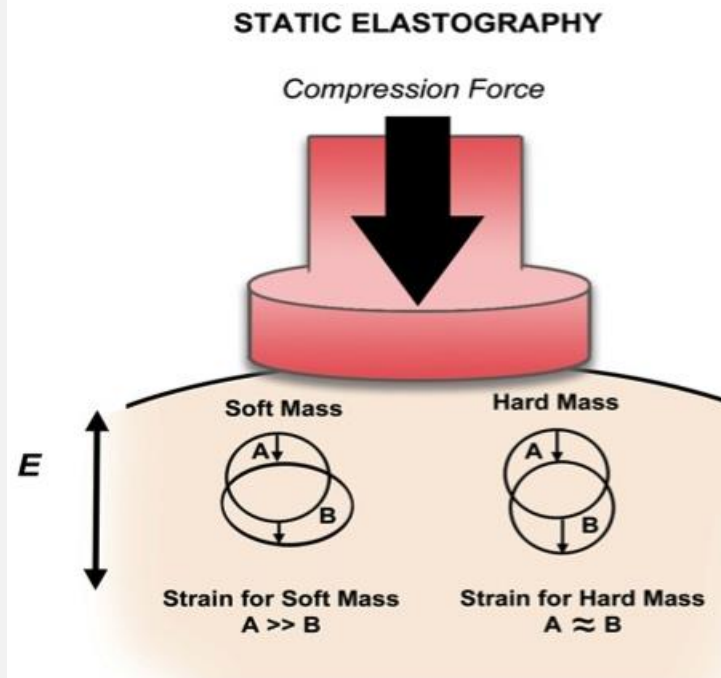
NODULI BENIGNI	NODULI MALIGNI
Anecogeno o isoecogeno	Ipoecogeno
Alone	Assenza di alone
Margini regolari	Margini irregolari
Calcificazione a guscio d'uovo	Microcalcificazioni
	Diametro rostro-caudale maggiore di quello trasversale



Questa metodica analizza le caratteristiche di elasticità del parenchima e sembrerebbe avere un ruolo nel differenziare un nodulo benigno da uno maligno, partendo dal razionale che i processi patologici possono indurre una modificazione nella durezza della lesione.

L'immagine elastografica elaborata da uno specifico software, è riprodotta mediante una scala policromatica nella quale al rosso corrispondono i tessuti elastici, al blu quelli anelastici ed al verde i gradi intermedi di elasticità.

Elastografia



Esame citologico da agoaspirazione (FNA)

L'agoaspirato viene eseguito sotto guida ecografica, permettendo la facile e sicura introduzione dell'ago e l'aspirazione di materiale che viene poi strisciato su vetrino, fissato e inviato al laboratorio di citopatologia.

L'accuratezza diagnostica del FNA è $> 90\%$ e il tasso di falsi positivi e negativi è di circa il 5%.

Le risposte citologiche sono raggruppate in 5 categorie denominate TIR secondo la classificazione SIAPEC-AIT 2014



Classificazione clinico-citologica su agoaspirato delle lesioni nodulari tiroidee (Consensus Italiana SIAPEC/IAP – Ott 2007)

CLASSE DIAGNOSTICA	CATEGORIA DIAGNOSTICA	TRATTAMENTO RACCOMANDATO	CORRISPONDENZA ISTOLOGICA
TIR-1	Non diagnostico/ non rappresentativo	Non diagnostico: ripetizione dopo 1 mese Cisti/emorragia: controllo e/o ripetizione	Cisti
TIR-2	Negativo per cellule maligne	Controllo clinico. A giudizio del clinico o su suggerimento del citopatologo si puo ripetere per minimizzare i FN	Gozzo nodulare; nodulo adenomatoso microfollicolare in gozzo; tiroidite
TIR-3	Inconclusivo/indeterminato (proliferazione follicolare)	Asportazione chirurgica della lesione ed esame istologico. Non esame estemporaneo. Decisione presa sulla base del contesto clinico-strumentale. Alcuni marcatori possono essere utili nella discriminazione tra casi chirurgici e casi medici (GAL-3, HBME-1, CK19)	Adenoma follicolare; neoplasie a cellule ossifile; carcinoma follicolare minim. invasivo; carcinoma papillare var. follicolare
TIR-4	Sospetto di malignità	Eventuale ripetizione della FNC a giudizio del clinico o su suggerimento del citopatologo. Asportazione chirurgica della lesione con eventuale esame estemporaneo	Prevalentemente varietà follicolare del carcinoma papillare
TIR-5	Positivo per cellule maligne	Intervento chirurgico per i carcinomi differenziati (anche in considerazione del contesto clinico). Prosecuzione dell'iter diagnostico in caso di ca. anaplastico, metastasi o linfoma	Neoplasia maligna

**Il Paziente con referto citologico TIR 3 su
ago aspirato della tiroide**



20 % **NEOPLASIA**

- Iperplasia adenomatoide
- Adenoma follicolare
- Carcinoma follicolare
- Lesione a cellule ossifile (Hurthle)
- Varianti follicolari del carcinoma papillare

Classificazione SIAPEC-AIT 2014

CODICE	CATEGORIA DIAGNOSTICA	AZIONI SUGGERITE
TIR1	Non diagnostico	Ripetere FNA
TIR1C	Non diagnostico cistico	Follow-up e/o ripetere FNA
TIR2	Non maligno/benigno	Follow-up
TIR3A	Lesione indeterminata a basso rischio	Ripetere FNA/follow-up
TIR3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	Chirurgia
TIR4	Sospetto di malignità	Chirurgia
TIR5	Maligno	Chirurgia

A causa del rischio variabile di malignità nell'intera categoria TIR 3, questa è ulteriormente suddivisa in due gruppi:

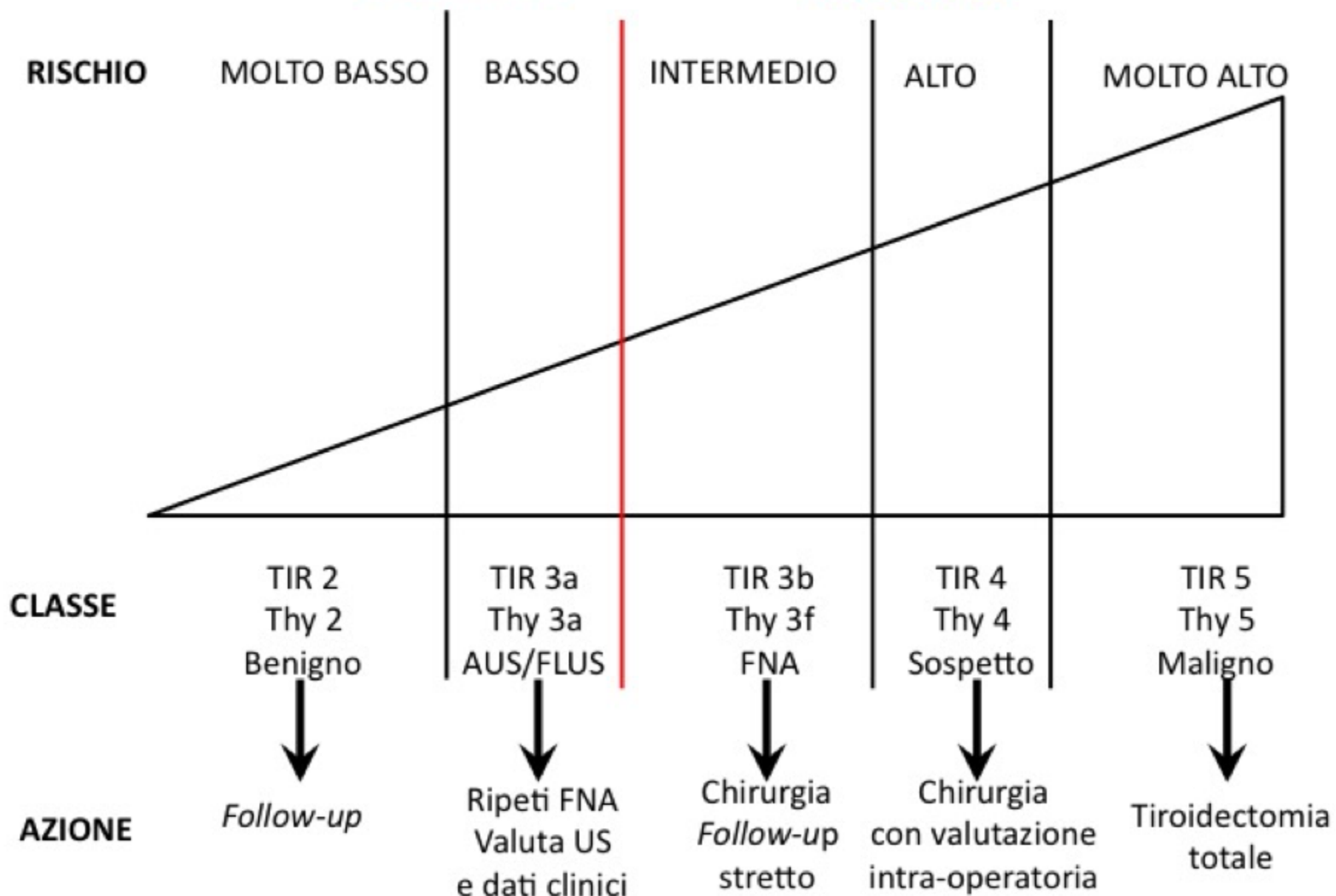
TIR 3A (lesione follicolare a basso rischio): gruppo eterogeneo, con un basso rischio atteso di malignità (circa il 5-15%) che comprende i pattern citologici a), b) e parte dei c);

TIR 3B (proliferazione follicolare o sospetta neoplasia follicolare) con un elevato rischio atteso di malignità (circa 20-30%) che comprende prevalentemente il pattern follicolare ed alcuni campioni sospetti con pattern citologico c.

CATEGORIE DIAGNOSTICHE	
TIR. 1	Inadeguato (non diagnostico)
TIR. 1C	Lesione Cistica
TIR. 2	Negativo per cellule maligne (Benigno)
TIR. 3A	Indeterminato <i>Cellular microfollicular/floppy cell pattern in a background of poor colloid amount with degenerative/regressive features. Partially compromised specimens (blood contamination) with mild cytologic or architectural alterations. Expected lower risk of malignancy.</i>
TIR. 3B	Indeterminato (Proliferazione Follicolare) Monotonous, repetitive microfollicular pattern with scanty or absent colloid. More likely follicular neoplasm; expected higher risk of neoplasia.
TIR. 4	Sospetto di Malignità
TIR. 5	Diagnostico di Malignità

**TRATTAMENTO
CONSERVATIVO**

**TRATTAMENTO
CHIRURGICO**



TIROIDE - SEMEIOTICA

Esame Obiettivo della tiroide

PALPAZIONE:

- Con entrambe le mani, una per ciascun lato, appoggiando i pollici sulla nuca, posteriormente al paziente.
- Individuare dall'alto verso il basso l'osso ioide e la cartilagine cricoide sotto la quale c'è la tiroide (maggiormente apprezzabile se si fa deglutire il paziente).
- Se è presente una tumefazione valutarne:
 - dimensioni
 - consistenza
 - omogeneità della superficie
 - mobilità sui piani superficiali e profondi
 - dolore
 - fremito parenchimale

