



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

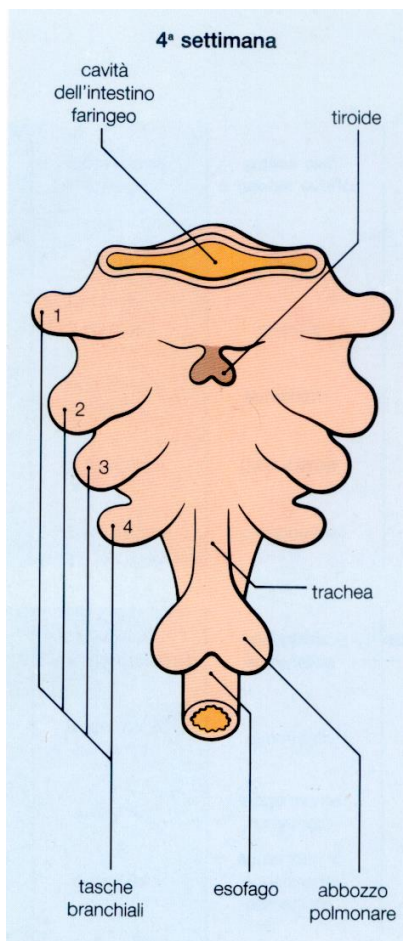
Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II

Gli ormoni tiroidei regolano sin dalle prime fasi della vita embrionaria i processi metabolici essenziali per la normale crescita e sviluppo ed inoltre regolano tutti i processi metabolici nell'organismo adulto. Lo stato funzionale della ghiandola tiroide e dunque i livelli circolanti di ormoni tiroidei si correlano con il peso corporeo e la spesa energetica. L'**ipertiroidismo** cioè l'eccesso di ormoni tiroidei produce uno "stato ipermetabolico" caratterizzato da incrementata spesa energetica a riposo (REE), perdita di peso, ridotti livelli di colesterolo, incrementata lipolisi e neoglicogenesi. Al contrario l'**ipotiroidismo**, cioè la ridotta disponibilità di ormoni tiroidei, si associa ad una condizione ipometabolica caratterizzata da ridotta REE, aumento di peso, incrementati livelli di colesterolo, ridotta lipolisi e ridotta neoglicogenesi. All'inizio di questa lezione desidero anticipare alcune terminologie ed il loro significato al fine di migliorare la comprensione degli argomenti concernenti la fisiopatologia tiroidea che affronteremo:

	ACTIONS	FACTORS
1	Neuroendocrine regulation	Hypothalamus and Pituitary TRH/TSH
2	Thyroid Hormones (TH)	T4 / T3 (TBG) – FT4/FT3
3	TH Transporters	Monocarboxylate transporter 8 (MCT8)
4	TH Receptors	Subunits α and β
5	Local activation	5' Deiodinase type 2 (FT4 FT3)
6	Nutritional status of cells	Feed-back on TH signaling pathway

Embriologia ed Ontogenesi



La filogenesi, embriogenesi ed alcuni aspetti della funzione tiroidea sono strettamente interconnessi con il tratto gastrointestinale

Il peduncolo allungandosi formerà il dotto tireoglossso che nel corso dello sviluppo andrà a dissolversi frammentandosi circa due mesi dopo il concepimento. La formazione dei follicoli tiroidei inizia alla 8 settimana ed essi contengono colloide dalla 12 settimana.

Embriologia della tiroide e delle paratiroidi. A livello tra la prima e la seconda tasca faringea, appare un diverticolo endodermico sacciforme il sacco tiroideo, lungo la linea mediana della superficie ventrale del faringe. Nella 4 sett di vita embrionaria esso appare e diviene bilobato ed i due lobi sono uniti da un istmo definito dotto tireoglossso. Questo dotto inizia ad atrofizzarsi verso la 6 sett. Il sacco tiroideo si trasforma in una solida massa di cellule e migra verso la trachea.

Nel corso della embriogenesi i due lobi si organizzano ciascuno posto ai rispettivi lati della trachea rimanendo congiunti sulla linea mediana da un istmo molto stretto.



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

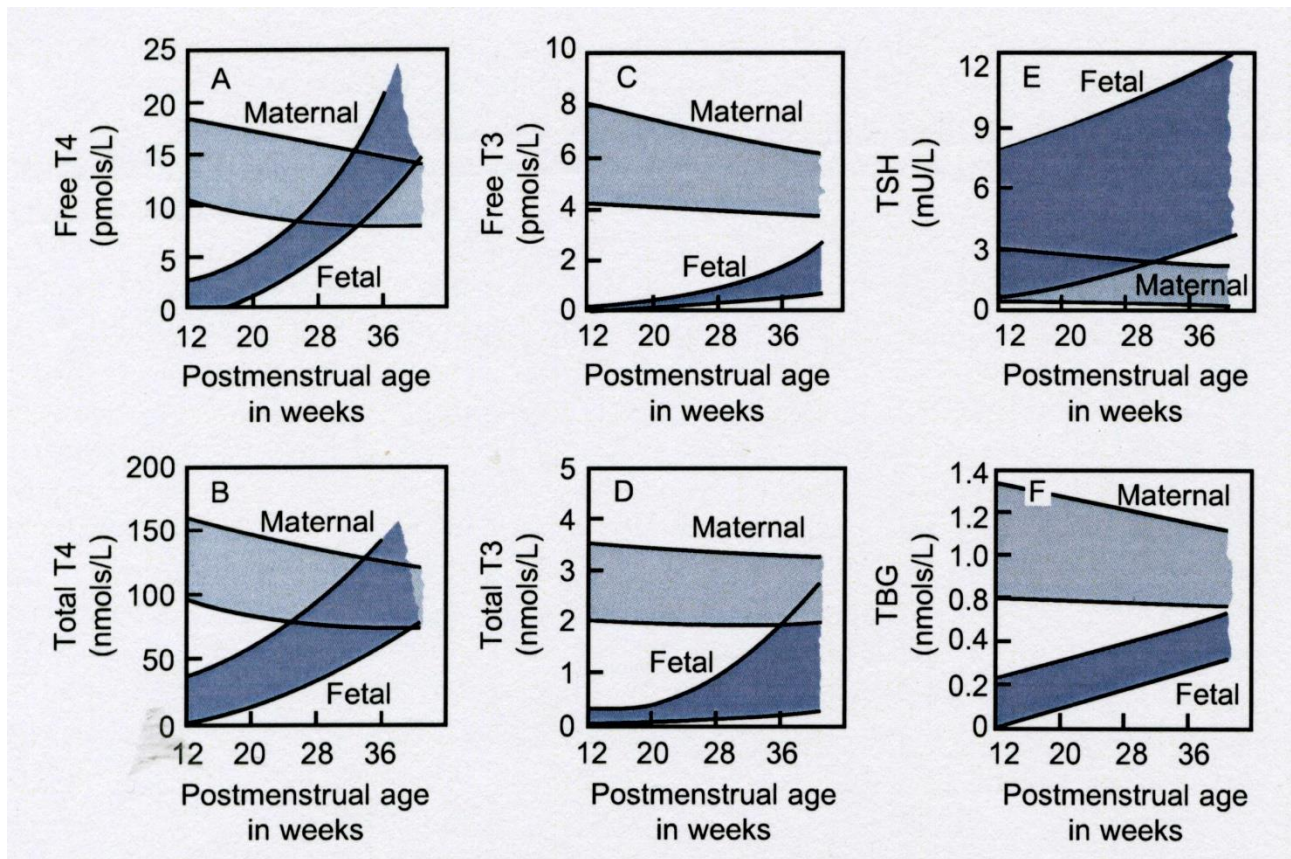
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea

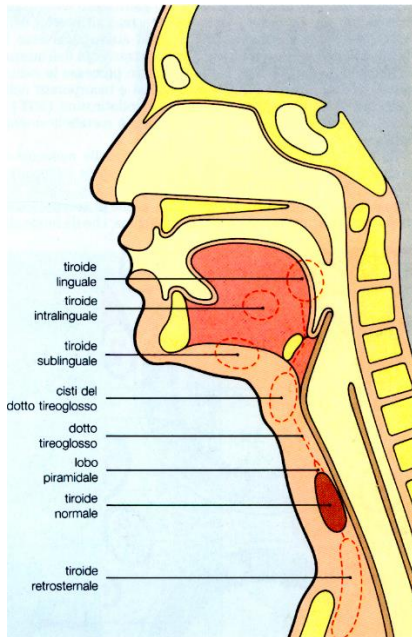
Patologia Sistemica II

Nel punto di origine del dotto tireoglossso resta una piccola fossetta alla giunzione del terzo mediale e posteriore della lingua il *foramen caecum*. Le cellule della parte inferiore del dotto si differenziano in tessuto tiroideo formando il lobo piramidale della ghiandola. Da un punto di vista funzionale le cellule acquisiscono la capacità di formare tireoglobulina al 29 giorno di gestazione mentre la capacità di concentrare iodio e sintetizzare tiroxina iniziano verso la 11 settimana in modo TSH-indipendente. La organizzazione del feed-back HPT si verifica intorno alla 26 sett di gravidanza.

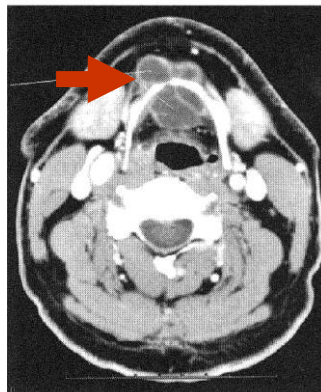


Fisiopatologia tiroidea Patologia Sistemica II

Principali sedi di tessuto tiroideo ectopico



Il condotto tireoglossa può persistere, sia come condotto epiteliale aperto da foro cieco della lingua sino a livello della laringe, sia come una serie di tasche cieche (cisti del dotto tireoglossa). TC scan di una tiroide ectopica a localizzazione sottoioidea



Note di anatomia

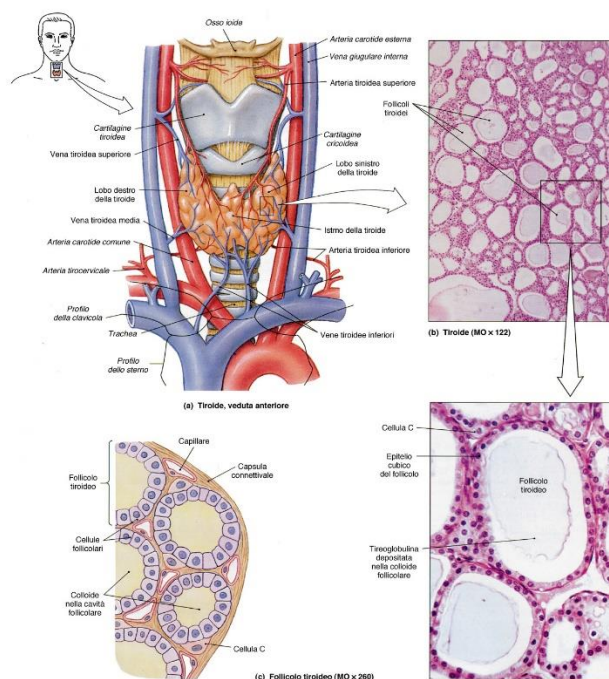
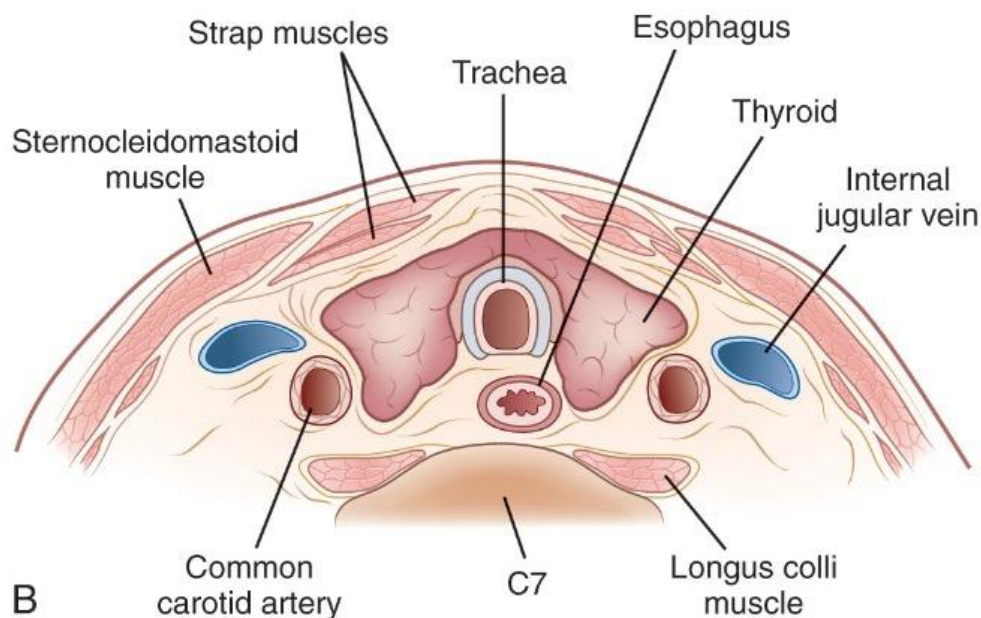


FIGURA 19-7
Ghiandola tiroide. (a) Topografia e anatomia macroscopica della ghiandola tiroide. (b) Organizzazione istologica. (c) Ingrandimento di follicolo tiroideo.

Fisiopatologia tiroidea

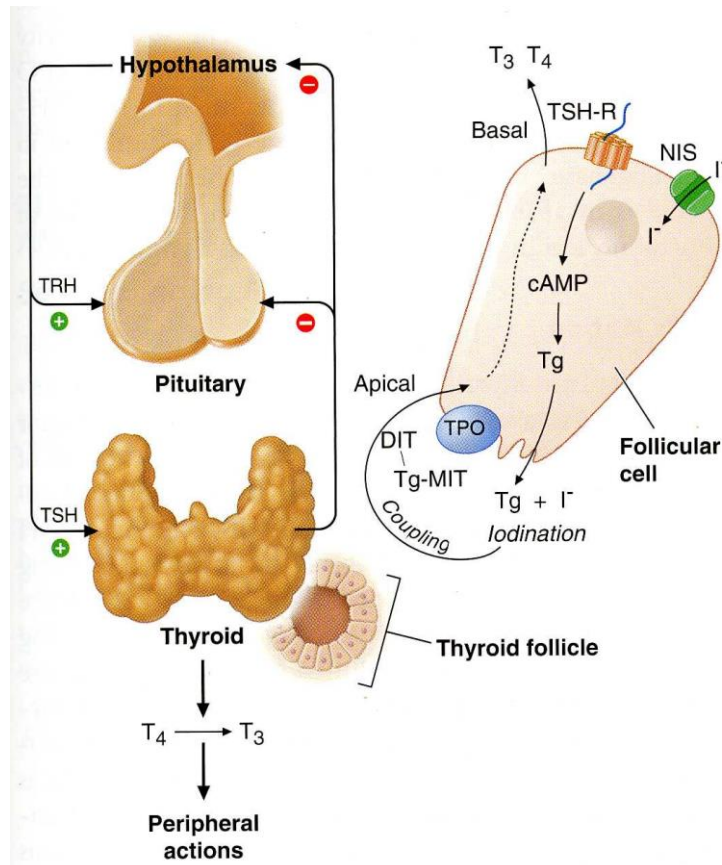
Patologia Sistemica II

Nell'adulto la ghiandola tiroide pesa in media cr 10-20 grammi, La larghezza e la lunghezza dell'istmo è in media di 20 mm e il suo spessore è 2-6 mm. I lobi laterali usualmente misurano 4 cm. La lunghezza è 15-20 mm il suo spessore 20-39 mm. La tiroide è avvolta da una sottile capsula fibrosa non rimovibile che manda setti nella ghiandola per formare una lobulazione incompleta. I lobi laterali giacciono come in un letto tra trachea e laringe medialmente e tra carotide e muscoli sternocleidomastoidei lateralmente. La fascia cervicale profonda, separando i piani posteriore ed anteriore, delinea questo letto.



La ghiandola tiroide è molto vascolarizzata ed è situata nella regione anteriore del collo essendo costituita da due lobi uniti tra loro da un istmo. I suoi lobi si estendono dalla cartilagine cricoidea sino al sesto anello tracheale. L'istmo collega la parte anteriore dei lobi e si interseca dal secondo al quarto anello tracheale. In sezione sagittale si evidenziano bene i rapporti anatomici con (dalla proiezione anteriore alla posteriore) i muscoli pre-tiroidei la trachea, l'esofago e bilateralmente il fascio vascolonervoso del collo.

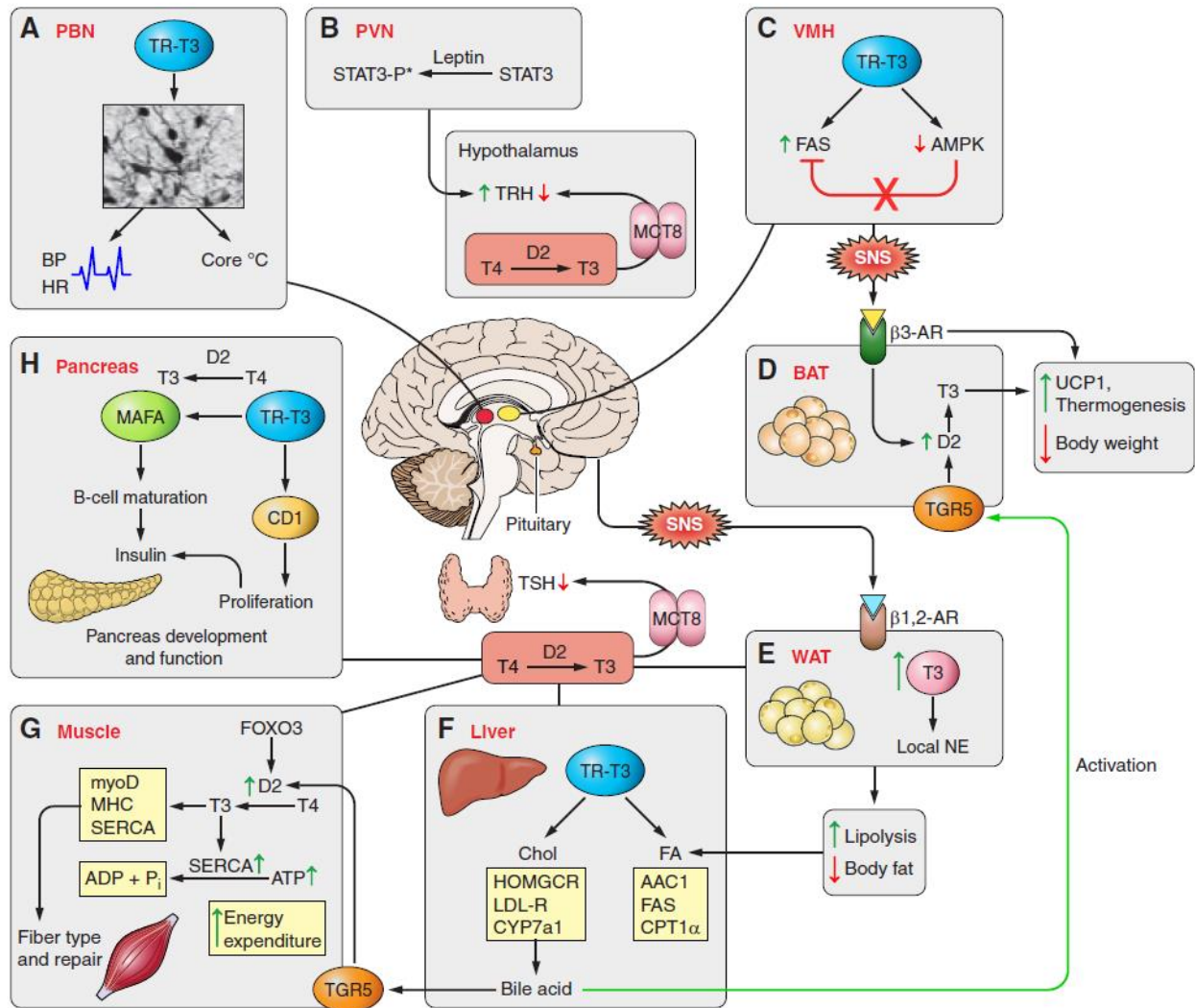
Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**



Il tessuto tiroideo è organizzato in follicoli costituiti da un singolo strato di cellule epiteliali che circondano la sostanza colloide. La regolazione dei livelli plasmatici di ormoni tiroidei si verifica grazie all'asse ipotalamo-ipofisi tiroide. Il principale stimolo al rilascio ed alla sintesi degli ormoni tiroidei è costituito dalla tireotropina (TSH). Il TSH agisce mediante un recettore presente sulla superficie delle cellule tiroidee (TSH-R). Indispensabile nella sintesi degli ormoni tiroidei è la gestione del patrimonio cellulare iodico. Lo iodio è intrappolato nelle cellule epiteliali del follicolo tiroideo grazie ad un meccanismo di trasporto attivo (NIS) e grazie all'azione delle tireoperossidasi (TPO) viene legato ai residui della tirosina all'interno di una grossa proteina tiroidea chiamata tireoglobulina (Tg). Importante il ruolo di tiroxina e triiodotironina (T3 e T4) nella controregolazione della secrezione di TRH e TSH. Il T4 secreto deve essere convertito in T3 per produrre gli effetti biologici. Questa conversione può verificarsi in tessuti quali fegato, rene e la stessa tiroide, catalizzata dalle deiodinasi 1 e 2 prodotte a livello della tiroide (T) del muscolo scheletrico e del muscolo cardiaco.

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Principali azioni fisiologiche degli ormoni tiroidei: regolazione del metabolismo



Mullur R *Physiol Rev* 94:355-382, 2014

A.

NEURONI PARVALBUMINERGICI dell'ipotalamo anteriore sono direttamente legati alla regolazione della **funzione cardiovascolare**, incluso il battito cardiaco, la pressione arteriosa e la temperatura corporea



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II

B.

NUCLEO PARAVENTRICOLARE la leptina, prodotta dal **tessuto adiposo periferico** esercita a questo livello una reazione di feedback e stimola trasduttori ed attivatori della trascrizione (STAT3 e STAT3-P *signal transducer and activator of transcription*) che direttamente stimolano la espressione di TRH. La leptina inoltre stimola in via indiretta il TRH a livello del NUCLEO ARCUATO inibendo il neuropeptide Y e le Agouti proteins, stimolando la proopiomelanocortina (POMC). Il peptide α MSH generato da POMC attiva CREB (*Cyclic AMP responsive element binding sites*) nei neuroni TRH.

C.

NUCLEO VENTROMEDIALE dell'ipotalamo (VMH). L'ipertiroidismo od il trattamento con T3 stimolano *de novo* la sintesi di acidi grassi che inibiscono la fosforilazione di AMPK ed incrementano la attività sintasica degli acidi grassi (FAS) con conseguente attivazione del **tessuto adiposo brown** (BAT).

D.

Tessuto adiposo bruno. Il *signaling* adrenergico attraverso i recettori β adrenergici stimola la espressione del gene della uncoupled protein 1 (*UCP1*), la attività D2 (deiodinasi 2) attraverso deubiquitinazione e promuove termogenesi e perdita di peso.

E.

Tessuto adiposo bianco . WAT (white adipose tissue) Segnali del sistema nervoso simpatico via recettori adrenergici $\beta 1$ e $\beta 2$ stimolano la lipolisi nel WAT . A questo livello T3 stimola la produzione locale di norepinefrina (NE), incrementa la lipolisi e riduce il grasso.

F.

La **omeostasi lipidica nel fegato** è regolata in modo coordinato dalla azione diretta di T3 e dalla azione indiretta di *cross-talk* con vari recettori nucleari attivati dai nutrienti. Gli ormoni tiroidei regolano HMG-CoA reductasi : un enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo, LDL-R low density lipoprotein receptor, CYP7a1 enzima *rate-limiting* nella sintesi degli acidi biliari, ACC1 acetil CoA carbossilasi, FAS sintasi acidi grassi, CPT1 α trasporta acidi grassi a catena lunga nei mitocondri per la ossidazione. La omeostasi lipidica nel fegato

G.

A livello del **tessuto muscolare** gli ormoni tiroidei sono indispensabili per la funzione contrattile, la rigenerazione ed il trasporto di nutrienti come pure per metabolismo e disponibilità di glucosio. La disponibilità di ormoni tiroidei stimola la transizione alle *fast-twitch fibers* e la transizione alle forme faster delle catene pesanti della miosina. Forkhead box O3 (Fox3) - **FOX** (Forkhead box) sono una



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

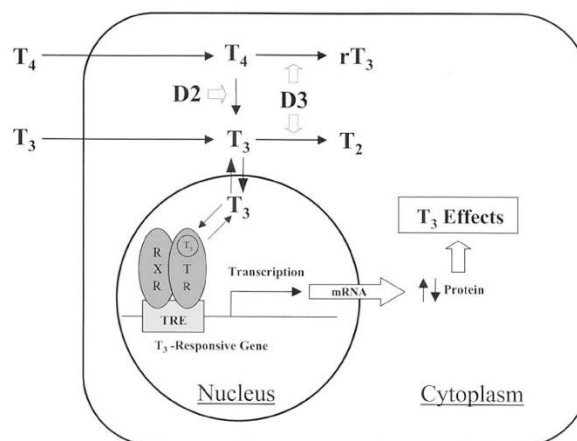
Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II

famiglia di proteine-fattori trascrizionali che giocano ruoli importanti nella regolazione di espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare, proliferazione, differenziazione e longevità - induce la espressione di D2, incrementa la disponibilità locale di T3 promuovendo l'espressione di geni target per T3.

H.

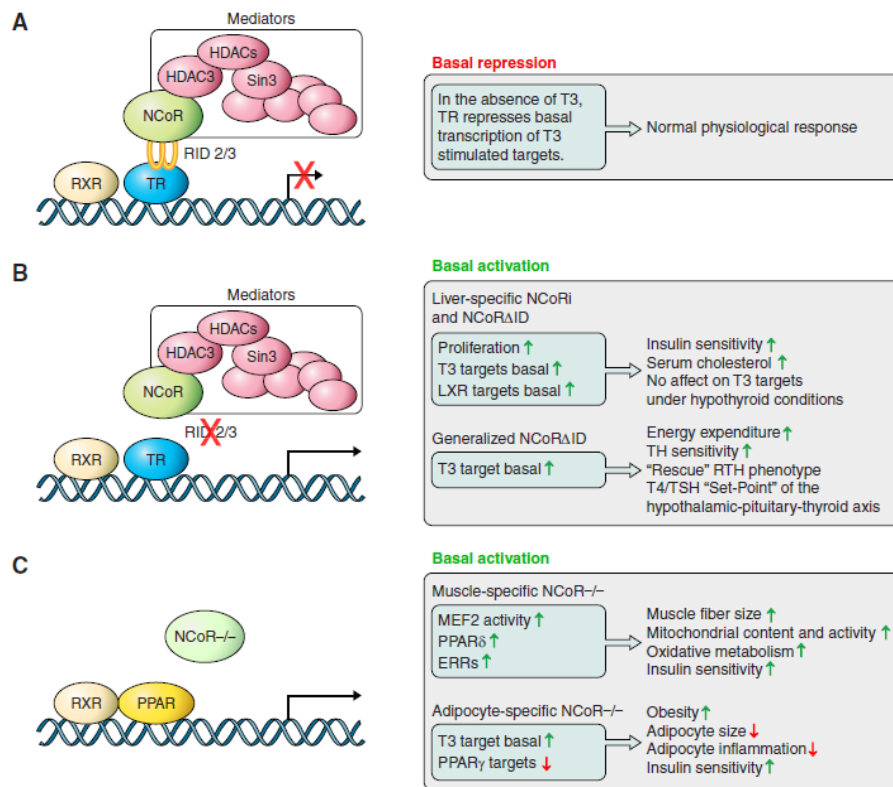
Pancreas. T3 e T3R sono indispensabili per il normale sviluppo e funzione pancreatica. Le isole pancreatiche esprimono le isoforme sia TR α 1 che TR β 1 del recettore tiroideo, che sono importanti per il normale sviluppo delle isole. Nel modello murino TR e D2 sono attivati durante le fasi di sviluppo. L'ormone T3 agisce attraverso la stimolazione del fattore trascrizionale MAFA (*v-maf muscoloaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A*). La inattivazione del gene della D2 è associato ad insulino-resistenza ed obesità



Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

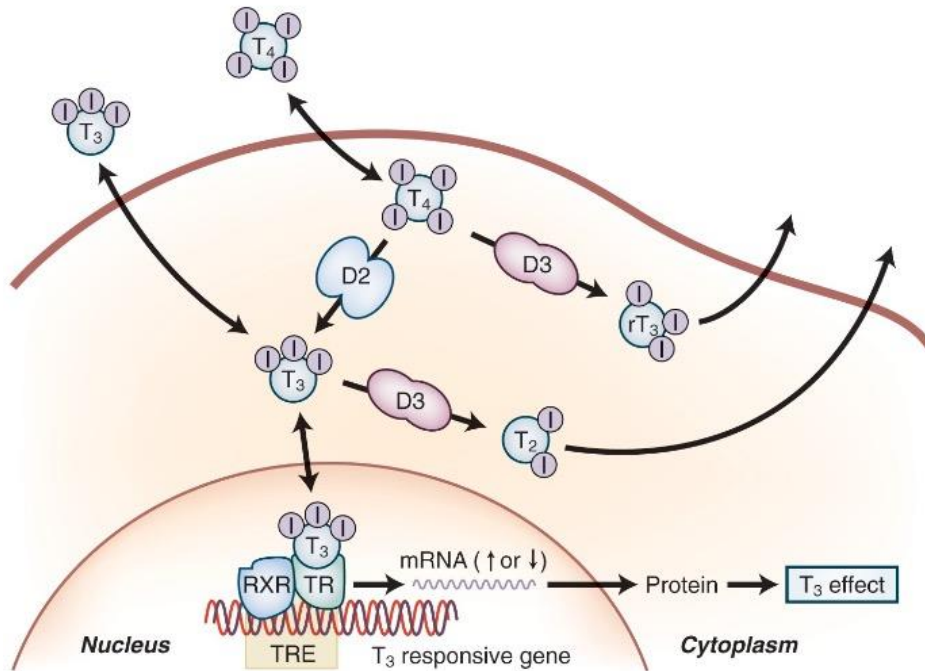
Come dicevo l'azione degli ormoni tiroidei sulle cellule target è mediata da recettori specifici che giacciono non occupati sul DNA. L'ormone tiroideo entra nella cellula, nel nucleo e riconosce il sito di legame del suo recettore sul DNA. Dunque il recettore per gli ormoni tiroidei si comporta da repressore della trascrizione in assenza dell'ormone mentre il legame con l'ormone lo converte in attivatore della trascrizione.

Fisiopatologia tiroidea Patologia Sistemica II

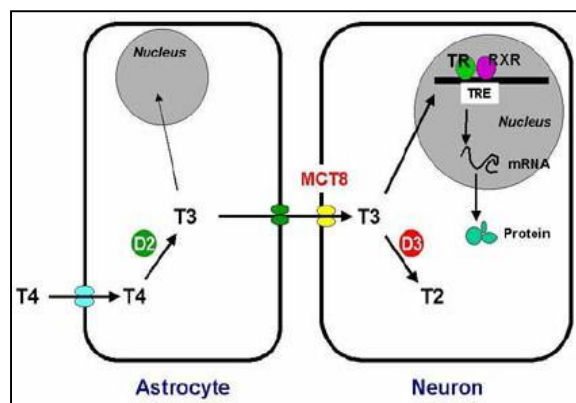


Esistono due isoforme principali degli ormoni tiroidei la isoforma α e la isoforma β che sono espresse differenziativamente durante lo sviluppo e nell'adulto. Entrambe le isoforme vanno incontro ad un processo post-traduttivo di sumoilazione che è essenziale per la regolazione positiva e negativa del gene da parte degli ormoni tiroidei. Fondamentale il ruolo dei co-repressori della trascrizione nella regolazione metabolica mediata dagli ormoni tiroidei. In assenza di T3 sono repressate le risposte basali dei recettori tiroidei alla attivazione della trascrizione. Il co-repressore NcoR presenta tre domini di interazione recettoriale localizzati nella regione COOH-ter. I co-repressori reclutano la istone-deacetilasi (HDAC) a livello dell'area promoter del gene. I co-attivatori si associano con il recettore nucleare attivato dal suo ligando ed incrementano la trascrizione del gene. Esempi di co-attivatori includono Steroid Receptor Coactivator 1, 2 e 3, PGC1- α che è più selettivo interagendo prevalentemente con un singolo tipo di recettore, CREB che interagisce essenzialmente con tutti i fattori trascrizionali ed innalza la trascrizione genica attraverso il rilascio di struttura cromatinica in virtù della sua intrinseca attività istone-acetiltransferasica.

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II



L'azione intracellulare degli ormoni tiroidei è dunque regolata dalla quantità locale di T₃, dall'assemblaggio dei fattori trascrizionali disponibili, a sua volta modulata in modo dinamico dagli enzimi deiodinasi.



E' dimostrata l'importanza del **trasporto attivo** degli ormoni tiroidei sulla cellula bersaglio. Questo trasporto avviene grazie a famiglie di neurotrasportatori monocarbossilati e ioni organici



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

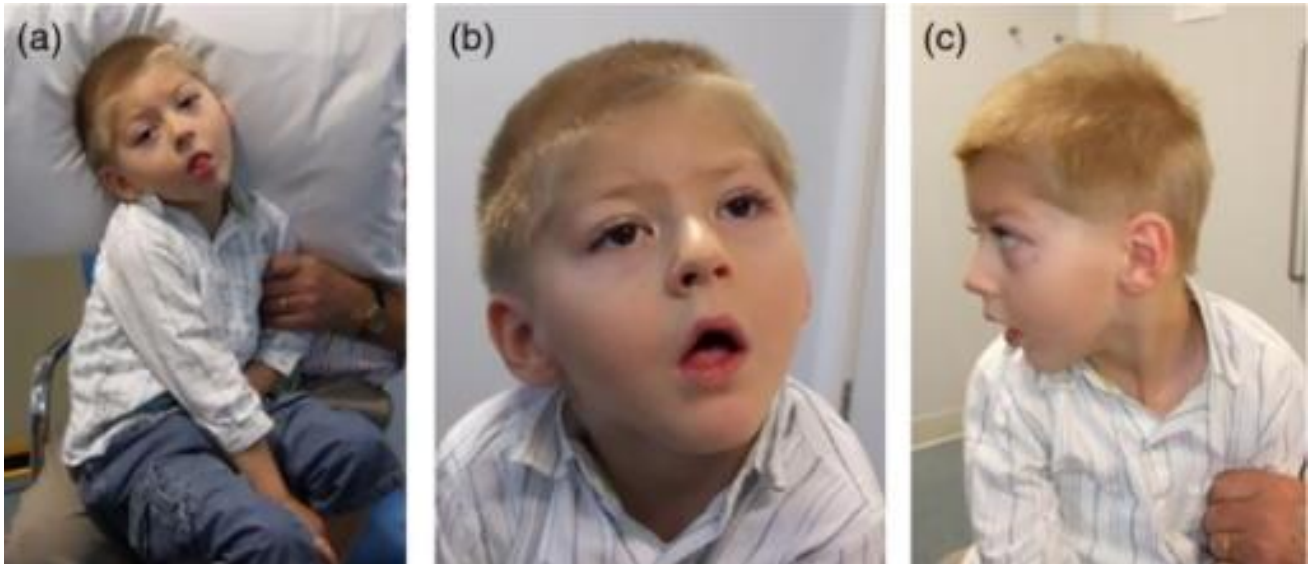
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

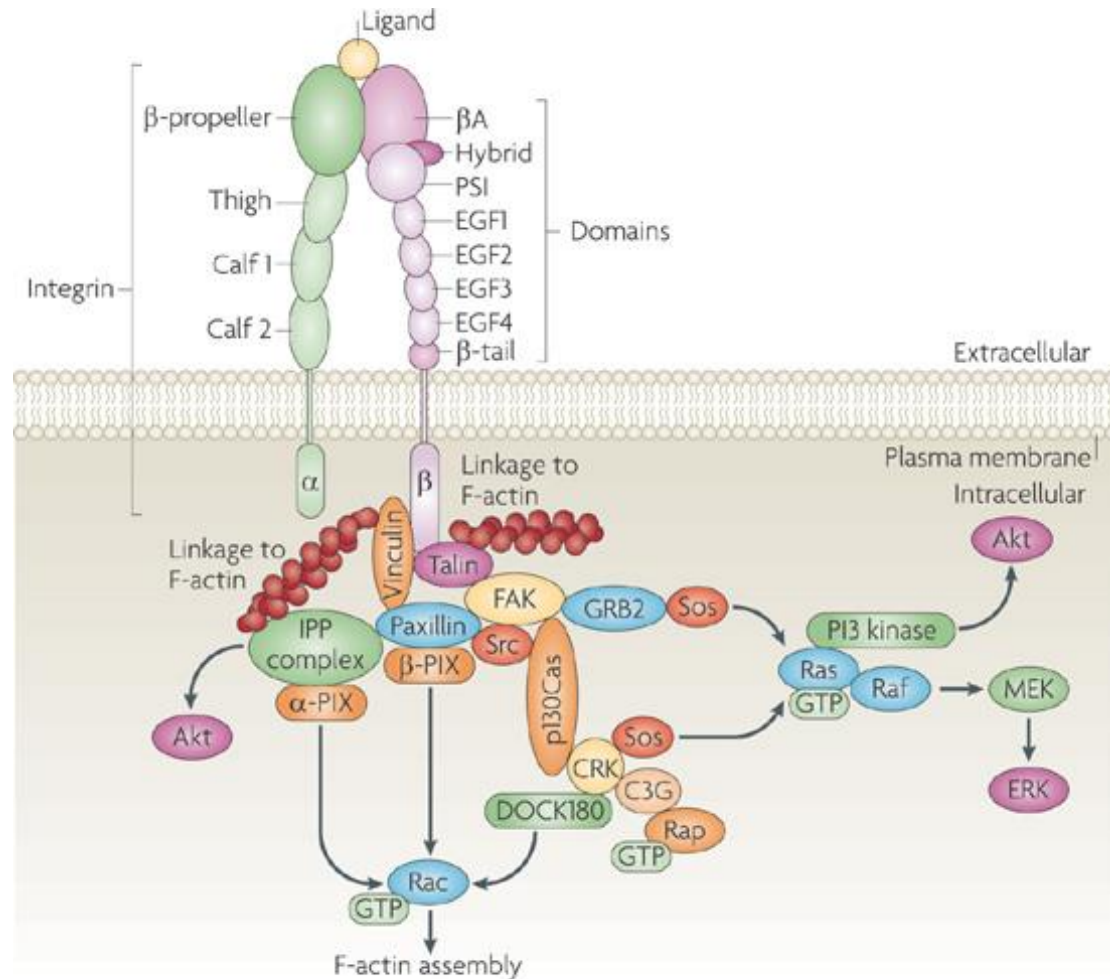
Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II



La **sindrome di Allan-Herndon-Dudley** è una rara forma di ipotiroidismo congenito X-linked caratterizzata da ipoplasia e ritardo mentale. È dovuta alla mutazione del gene SLC16A2 che produce una **proteina che trasporta l'ormone tiroideo T3 al sistema nervoso centrale**. Questo ormone è fondamentale per il corretto sviluppo dei neuroni e delle loro sinapsi. L'assenza o l'alterazione di questa proteina non permette il trasporto dell'ormone T3 al sistema nervoso centrale, di conseguenza lo sviluppo delle cellule nervose viene interrotto. Dato che l'ormone non viene trasportato al sistema nervoso centrale, si crea un eccesso di T3 nel sangue, che si va ad accumulare in altri organi, causando segni e sintomi aggiuntivi. I principali sintomi di questa sindrome sono: ipotonia (tono muscolare debole), ipoplasia muscolare (sottosviluppo di molti muscoli), spasticità degli arti inferiori, movimenti involontari degli arti inferiori, ritardo mentale e psicomotorio. Crescendo si sviluppano deformazioni muscolari chiamate contratture. A causa della spasticità degli arti inferiori e dei movimenti involontari degli arti inferiori i pazienti sono costretti a stare sulla sedia a rotelle. La malattia viene ereditata per modalità X-linked recessiva e la sua prevalenza è di 1/1.000.000

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

L'azione degli ormoni tiroidei non è limitata al legame con i loro recettori nucleari ma si estende ad **azioni non genomiche** esercitate attraverso la interazione con recettori di membrana integrinici e con effetti che si espletano nel citoplasma che modulano le attività di trasduzione del segnale. Meccanismi di azione non genomica sono implicati nella regolazione da parte degli ormoni tiroidei di crescita, sviluppo e metabolismo attraverso fosforilazione ed attivazione rapida di vie di segnale chinasico e proteine neurali



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**

Process	Elements That Regulate Metabolism	Basic Mechanisms	Examples of Physiological Actions
Thyroid hormone action	TR isoforms	TR isoform specificity	Increased basal metabolic rate (BMR)
	Corepressor action (NCoR and SMRT)	Histone modification	Stimulate lipolysis/lipogenesis
	Nutrient feedback	Sumoylation	Increase in adaptive thermogenesis
	Nongenomic action Tissue-selective thyroid hormone transport	Corepressor interactions Modulation of signal transduction pathways Stimulation of Na ⁺ -K ⁺ -ATPase and SERCA1	Stimulate β -oxidation of fatty acids
Central regulation of TRH/TSH	T ₄ /T ₃ feedback	Integration of TRH/TSH regulation with metabolic signals	TSH measurement for the diagnosis of thyroid disease
	Leptin	Thyroid hormone transport into the hypothalamus and pituitary (e.g., by MCT8)	And to monitor treatment
	AMPK activation Orexigenic/anorectic peptides/appetite regulation	Integration of adrenergic signaling	Central adaptation to fasting, illness, and obesity
	Thyronamines (T1AM) Circadian rhythms		
Local ligand activation by D2	D2 expression and activity	Regulation of D2 ubiquitination/deubiquitination	TSH/T4 set point
	D2 polymorphisms	Increase in D2 activity with reduction in serum T ₄ concentration	T ₄ /T ₃ replacement therapy of hypothyroidism
	Selenium requirement for deiodinase activity	Developmental and tissue selective deiodinase expression	Stimulates adaptive thermogenesis
Thermogenesis and body weight	Basal metabolic rate	Integration of adrenergic signaling	Reduces body fat
	Adaptive thermogenesis	Central and local adrenergic actions	Increases β -oxidation of fatty acids
	Body weight and body composition	Stimulation of CPT1 α expression	Stimulates adaptive thermogenesis
Cholesterol and triglycerides	Appetite	Stimulation of UCP1 expression	
	Cholesterol synthesis	Stimulates LDL-R	Reduces serum cholesterol
	Reverse cholesterol transport	Stimulates ABCA1	Reduces serum triglycerides
Carbohydrate metabolism	Lipolysis/lipogenesis		Reduces hepatic steatosis
	Hepatic steatosis		
	Pancreatic islet development	TR expression in developing islets	Stimulates gluconeogenesis
	Pancreatic islet proliferation	D2 required for developing islets and islet function	Reduces insulin sensitivity
	Insulin production	Insulin signaling	Increase in insulin metabolism
	Gluconeogenesis	Stimulation of mitochondrial respiration	
	Insulin sensitivity	Increase in expression of ChREBP, GLUT4, ACC1	
	Insulin metabolism		

Siti di azione degli ormoni tiroidei nella regolazione del metabolismo

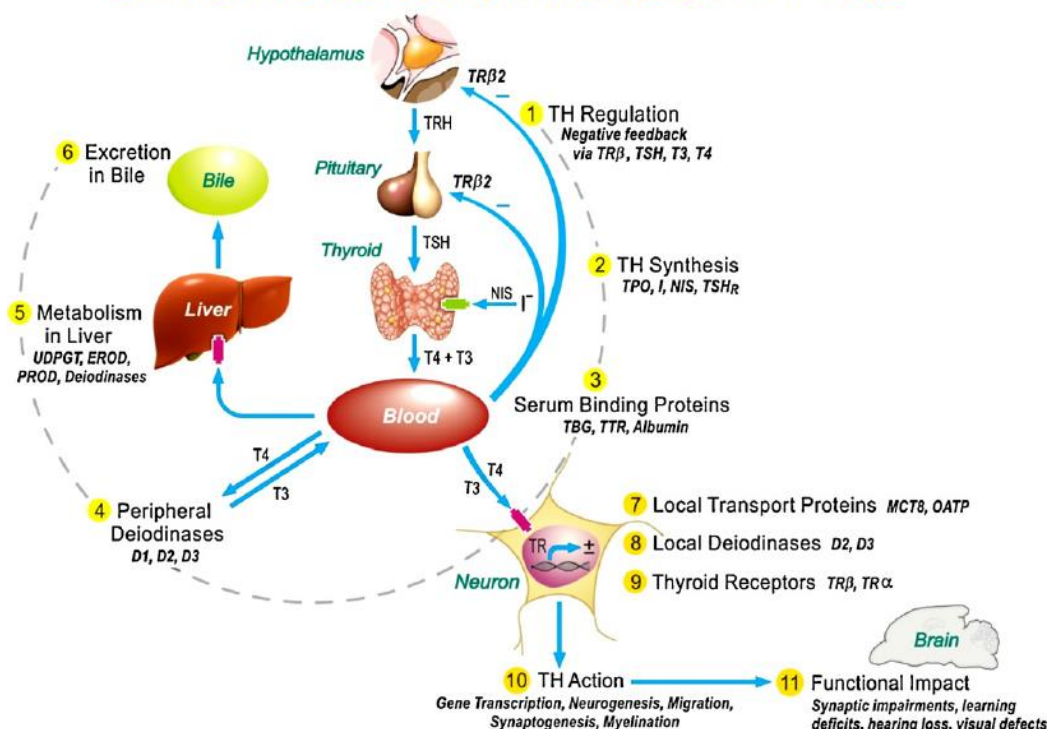
La scoperta di azioni legate ad isoforme specifiche dei recettori per gli ormoni tiroidei ha portato a chiarire le variabili manifestazioni cliniche di **resistenza agli ormoni tiroidei**, dovute sia al timing di sviluppo che alla localizzazione della espressione come pure alle sottili differenti proprietà tra le predominanti isoforme di recettore TR α o - β .

Fisiopatologia tiroidea Patologia Sistemica II

Genetic Defect	Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis	General Manifestations	Metabolic Manifestations	Reference Nos.
RTH β	Most commonly a mutation or deletion in ligand binding domain of TRβ, generally producing reduced ligand binding and irreversible interaction with corepressors In most cases resistance to thyroid hormone feedback at the pituitary (mediated by TRβ) Elevated serum T$_4$ and T$_3$, "inappropriately" normal range serum TSH Elevated T$_4$/T$_3$ "compensate" for resistance to thyroid hormone	Goiter Generally euthyroid, except for tachycardia (unopposed action of the elevated serum T$_4$ and T$_3$ stimulating TRα in the atria) In some models; reduced linear growth, impaired hearing, defects in bone formation, and attention deficit disorder	Enhanced metabolic rate Hyperphagia	28, 178, 202
RTH α	In the few reported cases, a mutation in ligand binding domain of TRα, analogous to those found in TRβ, generally producing reduced ligand binding and irreversible interaction with corepressors Pituitary is predominantly TRβ, pituitary normally sensitive to feedback Normal T$_4$, T$_3$, and TSH Elevated serum T$_3$/T$_4$ ratio compared with normal	Short stature Developmental delay Bony deformities Chronic constipation	Elevated cholesterol Elevated BMI	21, 258

Livelli di azione di interferenti endocrini ambientali sulla funzione tiroidea

Possible Sites of Action of Environmental Contaminants on HPT Axis





Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

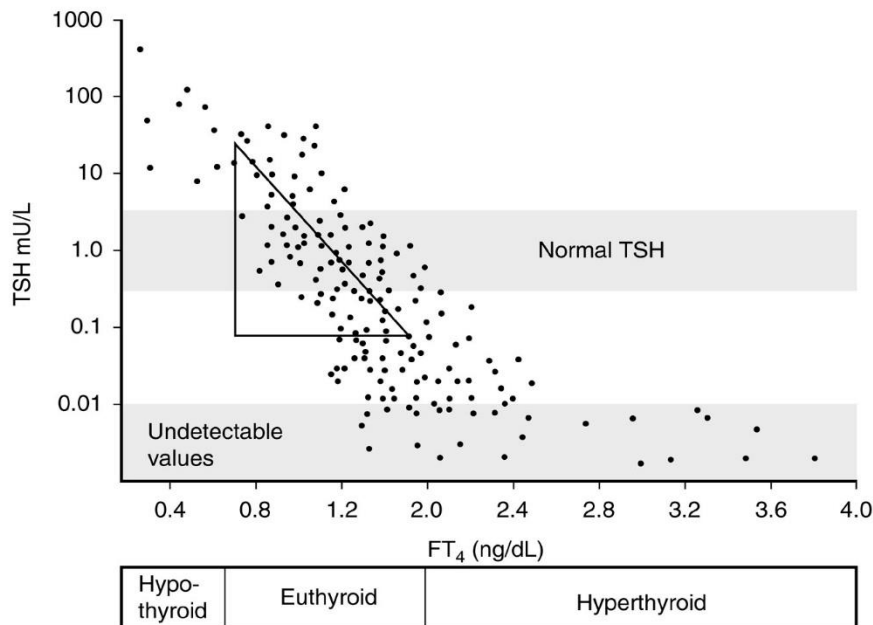
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II



Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

La correlazione tra TSH e FT₄ definisce le condizioni di eutiroidismo, ipotiroidismo ed ipertiroidismo e le forme subcliniche di entrambe le manifestazioni.

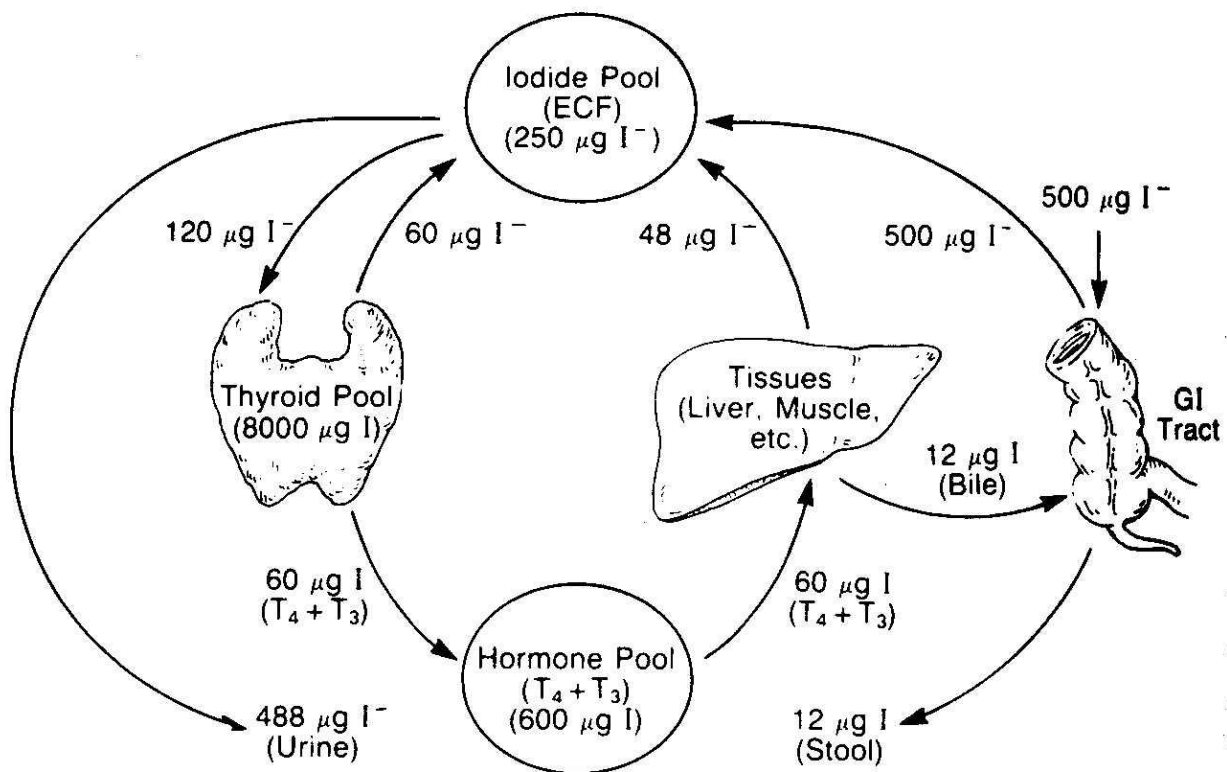
Disponibilità di iodio nell'ambiente

• Grano	78
• Carne	31
• Vegetali	20
• Desserts	20
• Uova	10
• Sale iodato	380
• Amiodarone (200 mg)	75,000
•	
• Alimenti misti	26

La dose media di assunzione dello iodio nelle 24 ore può essere quella di 150 µg. I medicinali possono essere una fonte importante di eccesso di assunzione. **Ad esempio una dose di 200 mg di amiodarone contiene 75 mg di iodio.** I mezzi di contrasto utilizzati in radiologia contengono

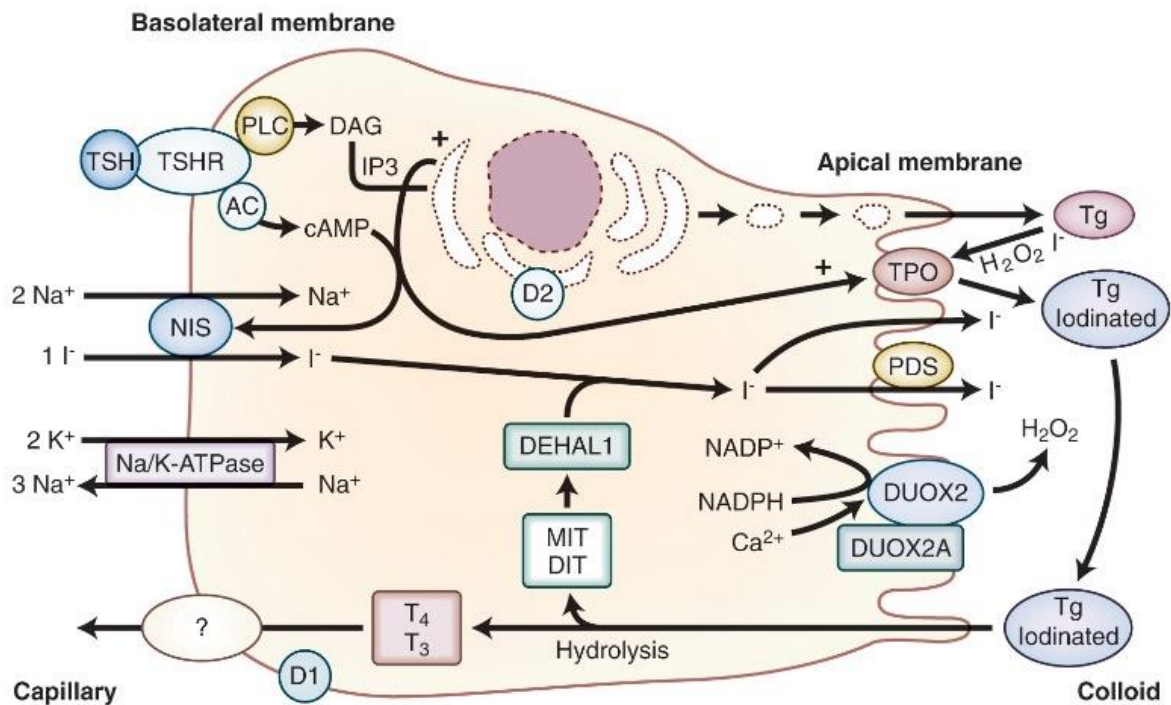
Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

contengono grammi di iodio in legame covalente, come pure disinfettanti cutanei e alcuni cosmetici (ad esempio le tinture per i capelli). Queste informazioni sono particolarmente utili nella preparazione alle procedure diagnostiche.



Un adeguato apporto di ioduro è necessario per la normale sintesi degli ormoni tiroidei e gli ormoni tiroidei sono gli unici che hanno nella loro struttura questo ione che costituisce il 65% del peso della T4 ed il 58% del peso della T3. Se noi esaminiamo la cinetica dello ioduro (I^-) troviamo che lo iodio è assunto in quantità di 200-500 µgr al giorno sia in forma inorganica che organica. La **forma legata organica** è convertita in forma inorganica. Lo iodio viene assorbito nel grosso intestino ed è trasportato nel plasma e quindi assorbito dalla tiroide, ossidato legato alla tireoglobulina la cui iodinazione porta alla formazione degli ormoni tiroidei. Questi ultimi sono immagazzinati nella forma legata alla tireoglobulina e grazie al suo *breakdown* rilasciati in circolo. La concentrazione di I^- nel plasma è usualmente meno di 10 µg/L. La maggior parte dello iodio è rimosso dal plasma da tiroide e reni. La **clearance tot nell'uomo è tra 40 e 60 ml/min** corrispondente ad una diminuzione dello iodio plasmatico del 12%/ora.

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II



La proteina responsabile del trasporto dello iodio è chiamata NIS (*sodium/iodide symporter*) localizzato a livello della porzione basolaterale dei tireociti. L'accumulo di ioduro NIS-mediato è un processo di trasporto attivo Na^+ -dipendente che accoppia l'energia liberata dalla traslocazione nella parete cellulare del sodio attraverso il suo gradiente elettrochimico con la simultanea traslocazione dello ioduro contro il suo gradiente elettrochimico. Il gradiente di sodio agisce come forza trainante assicurata da Na^+/K^+ -ATPasi. NIS appartiene alla famiglia dei cotrasportatori sodio-glucosio. Il gene umano di NIS è localizzato sul cromosoma 19 codifica per una proteina di 643 aminoacidi che è per l'84% omologa a quella del ratto che è di 618 aminoacidi. Il TSH legandosi al suo recettore specifico (TSH-R) stimola l'espressione di NIS ed il trasporto di iodio. Il TSH esercita la sua azione di regolazione a livello della trascrizione attraverso uno specifico sito di amplificazione della trascrizione denominato NUE (*NIS-Upstream Enhancer*) che contiene siti di legame per fattori di trascrizione quali Pax8 e sequenze simili a CRE (*cAMP response-element*). Sono state descritte nell'uomo varie mutazioni del gene NIS che causano difetti del trasporto di iodio. La espressione di NIS è aumentata nel morbo di Grave's Basedow e nei noduli tossici, mentre è diminuita nei carcinomi e negli adenomi follicolari scintigraficamente freddi.



Costanzo Giulio Moretti

Unità Operativa di Endocrinologia

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma

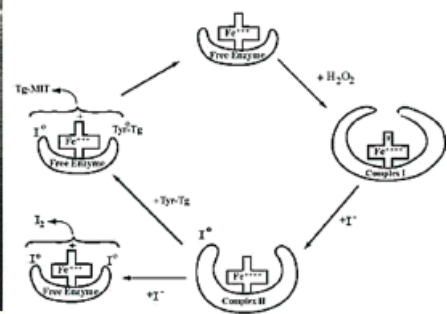
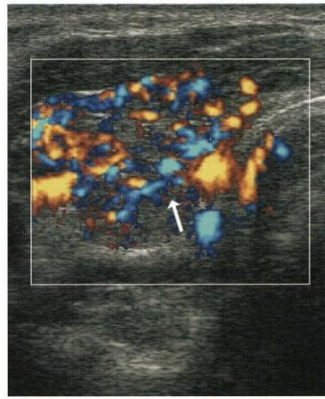
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia

www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II

Tiroidite autoimmune



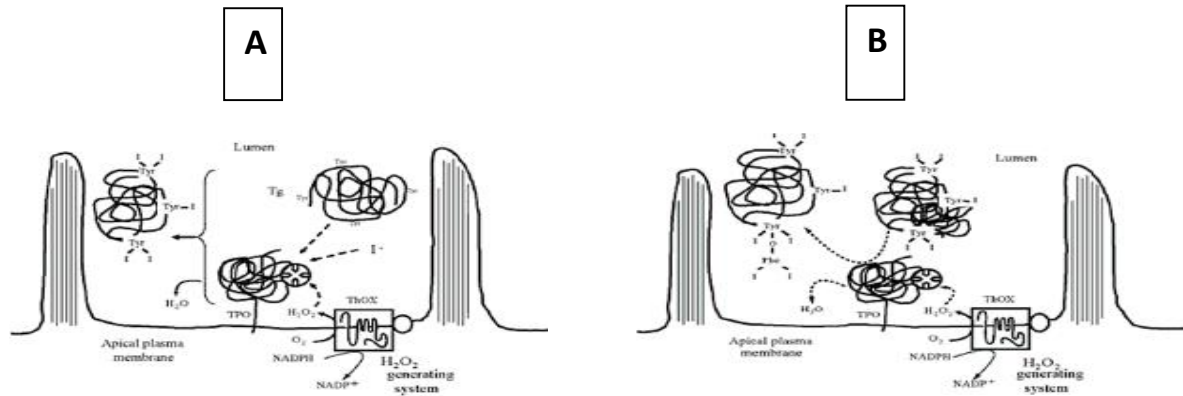
La tireoperossidasi (TPO) ossida lo iodio in presenza di acqua ossigenata (H_2O_2). La sua attività enzimatica è dipendente dalla associazione con un heme la ferriprotoporfirina 9. La apoproteina dalla tiroide non è sempre pienamente saturata. In caso di **gozzo** una compromissione della funzione perossidasi può essere generata da un legame debole della apoproteina con il gruppo heme. Nelle **tiroiditi autoimmuni** il meccanismo d'azione della TPO viene influenzato essendo essa aggredita dagli autoanticorpi **ABTPO** con meccanismi patogenetici che debbono tener conto del fatto che essa è sintetizzata nei polisomi, viene inserita nel reticolo endoplasmatico e va incontro a glicosilazione iniziale. Quindi viene trasportata nell'apparato di Golgi dove è sottoposta a glicosilazione terminale ed immagazzinamento in vescicole di trasporto. Queste vescicole si fondono con la membrana plasmatica apicale anche se la maggior parte della TPO tiroidea è intracellulare essendo localizzata nella parte perinucleare del reticolo endoplasmatico. A livello della membrana apicale è presente TPO legato a NADPH-tiroidossidasi, quest'ultimo necessario insieme al calcio per produrre H_2O_2 . Due membri della famiglia delle NADPH ossidasi sono le glicoproteine $ThOX_1$ e $ThOX_2$ che presentano tra loro una omologia strutturale dell'83%. Esse contengono sequenze consenso che legano NADPH e calcio. Nello schema ipotetico di azione della TPO, la H_2O_2 è presumibile che ossidi l'enzima libero con la perdita di elettroni portando alla formazione del complesso I. La molecola di iodio si lega al complesso I e viene ossidata per formare il complesso II che quindi reagisce con un residuo tirosinico della hTG che interagisce per formare MIT-Tg e l'enzima ritorna allo stato libero. Lo iodio molecolare (I_2) può essere generato da due atomi di ioduro (I^-) ossidati. La condizione che genera la **fase acuta infiammatoria** della tiroidite (citolitica e con ipertireosi subclinica) e la **fase cronica riparativa** (ipotiroidea) è generata dall'azione combinata di autoanticorpi e cellule del sistema immunitario (cellule T) che causano prima infiammazione e poi fibrosi del tessuto tiroideo.

La **tireoglobulina** (hTG) è la più abbondante proteina della tiroide costituendo lo scheletro per la sintesi e l'accumulo di ormoni tiroidei e di iodio. Nel corso del suo processo post traduttivo la proteina viene glicosilata. La sua iodinazione avviene a livello della membrana apicale al confine lume-membrana. Essa è predetta in un gene localizzato sul cromosoma 8 che è costituito da 48 esoni

Fisiopatologia tiroidea

Patologia Sistemica II

e che genera un trascritto di 8.5 kb tradotto in una proteina di 2749 residui. Un passaggio determinante per la formazione degli ormoni tiroidei è costituito dall'attaccamento dello iodio ai residui di tirosina della tireoglobulina per produrre monoiodo- (MIT) e diiodo-tirosine (DIT). Innanzi tutto lo ioduro deve essere ossidato (A). La ossidazione delle iodotirosine può produrre radicali iodotirosinici. I radicali liberi possono combinarsi per generare residui iodotironinici e residui di deidroalanina che in presenza di acqua si converte in serina (B).



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**

IPOTIROIDISMO



Principali cause di ipotiroidismo

Tiroidite cronica autoimmune (fattori di rischio: storia familiare di tiroidite cronica autoimmune, storia personale o familiare di patologie autoimmuni, sindrome di Down, sindrome di Turner)

Persistente incremento dei valori di TSH nella tiroidite subacuta, tiroidite postpartum, tiroidite dolorosa

Emitiroidectomia, chirurgia del collo, terapia radiometabolica, terapia radiante



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**

Farmaci : amiodarone, farmaci per contrasto radiologico, litio, citochine – interferone alfa – aminoglutetimide, etionamide, sulfonamidi e sulfaniluree

Non adeguata terapia per ipotiroidismo clinico : assorbimento del farmaco, interazione con assunzione di ferro, calcio carbonato, dietary soy, fiber, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale)

Infiltrazioni tiroidee da amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, tiroidite di Riedel, cistinosi, AIDS, linfoma primitivo della tiroide

Ipotiroidismo centrale

Mutazioni del recettore per il TSH

GOZZO TIROIDEO



Etiopatogenesi

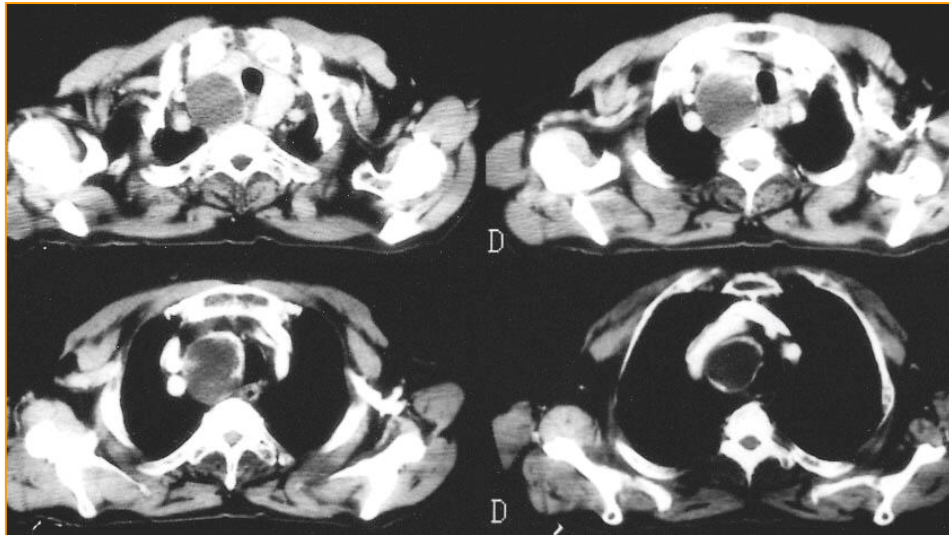
- Genesi autoimmune
- Malattia di Flajani-Graves-Basedow
- Tiroidite autoimmune di Hashimoto
- Tiroidite algica febbrile
- Carezza di iodio
- Contatto ripetuto con sostanze gozzigene
- Esposizione a radiazioni



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

- Deposito di sostanza amiloide



Il gozzo voluminoso ed immerso può depiazzare e comprimere trachea ed esofago ed arrivare a disturbare gli organi del mediastino superiore.

Sintomatologia

- Progressivo lento sviluppo di una massa a livello del collo
- Episodi di tachicardia, ansia ed ipersudorazione
- Disfagia
- Tosse
- Improvviso aumento della iperplasia in particolare nel gozzo multinodulare
- Contatto ripetuto con gozzigeni
- Episodi di cefalea
- Alterazioni del tono della voce



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

IPERTIROIDISMO



L'ipertiroidismo è una condizione di iperattività funzionale della tiroide che genera un incremento degli ormoni tiroidei circolanti (tireotossicosi). Nella più comune delle volte esso è di origine autoimmune (morbo di Basedow Graves Basedow) ed è dieci volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini. Altre possibili cause sono l'uso di amiodarone come antiaritmico, alla produzione di ormoni da parte di un nodulo autonomo iperfunzionante (adenoma di Plummer).

Sintomi e segni di tireotossicosi ed aspetti associati all'ipertiroidismo

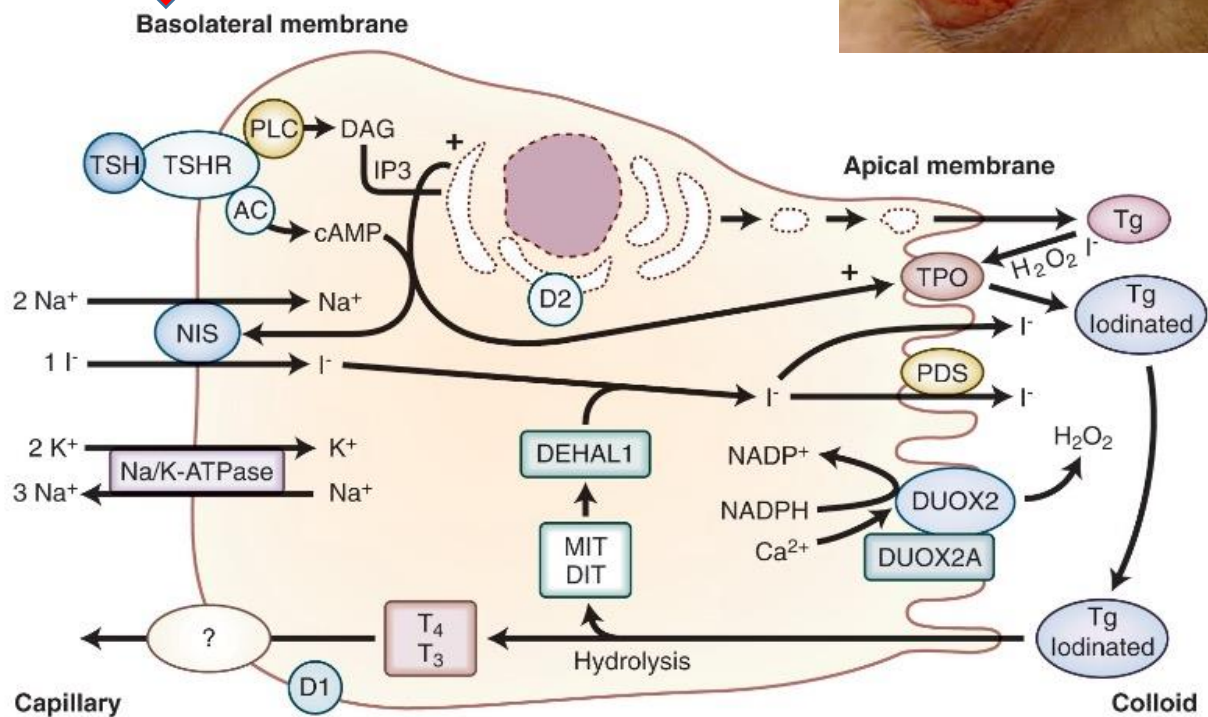
- Perdita di peso
- Intolleranza al calore
- Ipersudorazione
- Palpitazioni e tachicardia
- Labilità emotiva
- Scarsa concentrazione e disturbi della memoria
- Ipermotilità intestinale e diarrea
- Prurito
- Debolezza muscolare

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

- Disordini mestruali
- Ejaculazione precoce

La stessa infiammazione autoimmune (AutoAb anti TSH-R) che influenza la membrana basale della cellula follicolare della tiroide può anche influenzare i muscoli extraoculari dell'orbita causando la orbitopatia di Graves, che spesso è sincrona con la tireotossicosi ma che si può manifestare anche più tardi rispetto alla insorgenza di questa.

AB antiTSHR





Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Oftalmopatia basedowiana

- Dolore del bulbo oculare
- Lacrimazione eccessiva
- Arrossamento della sclera
- Diplopia ed altre alterazioni della vista causate da alterazioni dei muscoli oculari esterni
- Ridotta acuità visiva per compressione del nervo ottico
- Perdita della percezione dei colori
- Aumento alla RM orbitaria del segnale correlato al grasso retrobulbare

NODULO DELLA TIROIDE



Il 4-7% della popolazione adulta presenta un nodulo tiroideo palpabile. 1 su 20 di questi è maligno (2-4 ogni 100.000 persone/anno corrispondenti all'1% di tutti i tumori) . In differenti studi ecografici il 50% di soggetti negativi all'esame clinico sono affetti da almeno un nodulo della tiroide (*Hegedus L. NEJM 2004*). In differenti studi autoptici il 37-57% di soggetti presenta noduli della tiroide (*Rice CO Arch Surg 1932*). In pazienti con un singolo nodulo il 20-48% ne presenta altri all'esame ecografico (*TAN GH Ann Intern Med 1984*).



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Le principali preoccupazioni del clinico nel rilievo occasionale o evidente di un nodulo tiroideo sono:

1. Se esso sia o no una neoplasia e nel caso lo fosse se essa sia pericolosa o no per la vita.
2. Se esso può provocare disfunzione tiroidea

Rilievi clinici che suggeriscono la diagnosi di carcinoma della tiroide in pazienti eutiroidei con nodulo solitario :

Elevato sospetto

1. Storia familiare di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasia endocrina multipla
2. Nodulo molto fisso alla palpazione che non è mobile rispetto alle strutture adiacenti
3. Paralisi delle corde vocali
4. Linfadenopatia regionale
5. Metastasi a distanza

Moderato sospetto

1. Età maggiore di 20 e minore di 70 anni
2. Sesso maschile
3. Storia di irradiazione della testa e del collo
4. Nodulo superiore a 4 cm di diametro
5. Sintomi di compressione, inclusa disfagia, disfonia, raucedine, dispnea e tosse

Esami di laboratorio necessari nella evidenza di nodulo tiroideo

- TSH ed FT4
- AB TPO ED ABTG
- CALCITONINA SIERICA



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

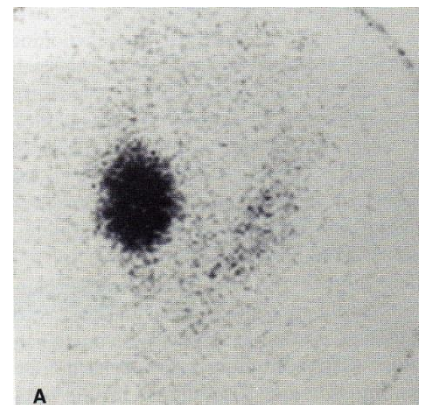
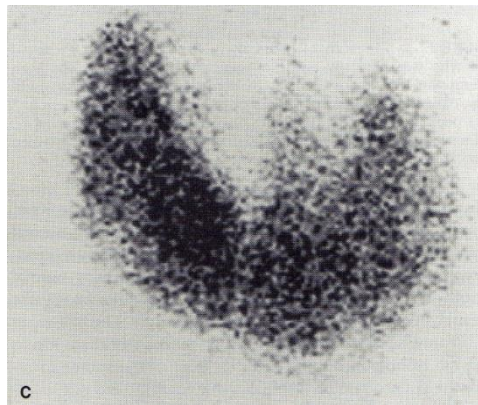
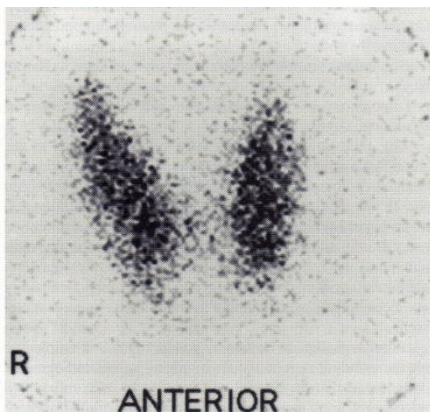
Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

In un nodulo tiroideo studiato in ecografia i valori di TSH orientano sulle successive indagini da eseguire che sono costituite dalla scintigrafia (in caso di TSH soppresso) o dall'agoaspirato ecoguidato o FNAC in caso di TSH normale o elevato.

In caso di TSH soppresso il primo esame da eseguire è una scintigrafia tiroidea per escludere la presenza di aree iperfunzionanti che può utilizzare vari tipi di traccianti I123, I131 e tecnezio pertechnetato

IMAGING

Scintigrafia



Da sinistra verso destra: tiroide normale, iperplasia della ghiandola, adenoma funzionante tireotropo-inibente



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

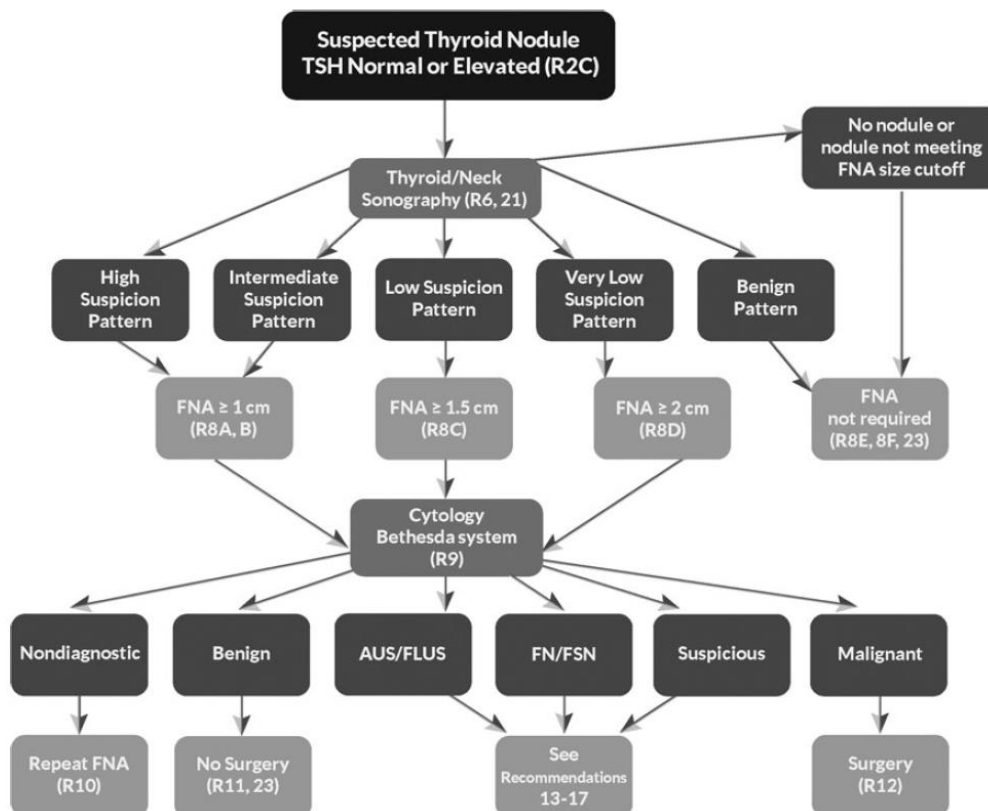
Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**

In caso di TSH normale o lievemente elevato il primo esame deve essere quello di effettuare un agoaspirato per esame citologico.

PRINCIPALI INDICAZIONI ALLA ESECUZIONE DI UN AGOASPIRATO ECOGUIDATO (FNAC)

- **LESIONE SINGOLA DI ≥ 1 CM NEL SUO DIAMETRO MAGGIORE**
- **NODULO PRECEDENTEMENTE OSSERVATO CHE E' INCREMENTATO NEL VOLUME PIU' DEL 20%**
- **IN CASO DI FATTORI DI RISCHIO ELEVATI DOPO OSSERVAZIONE OGNI 4 MESI**
- **EVIDENZA DI LINFOMEGALIA LATEROCERVICALE SOSPETTA OD ELEVATI LIVELLI DI CALCITONINA**

Algoritmo di studio ATA (American Thyroid Association) del nodulo tiroideo

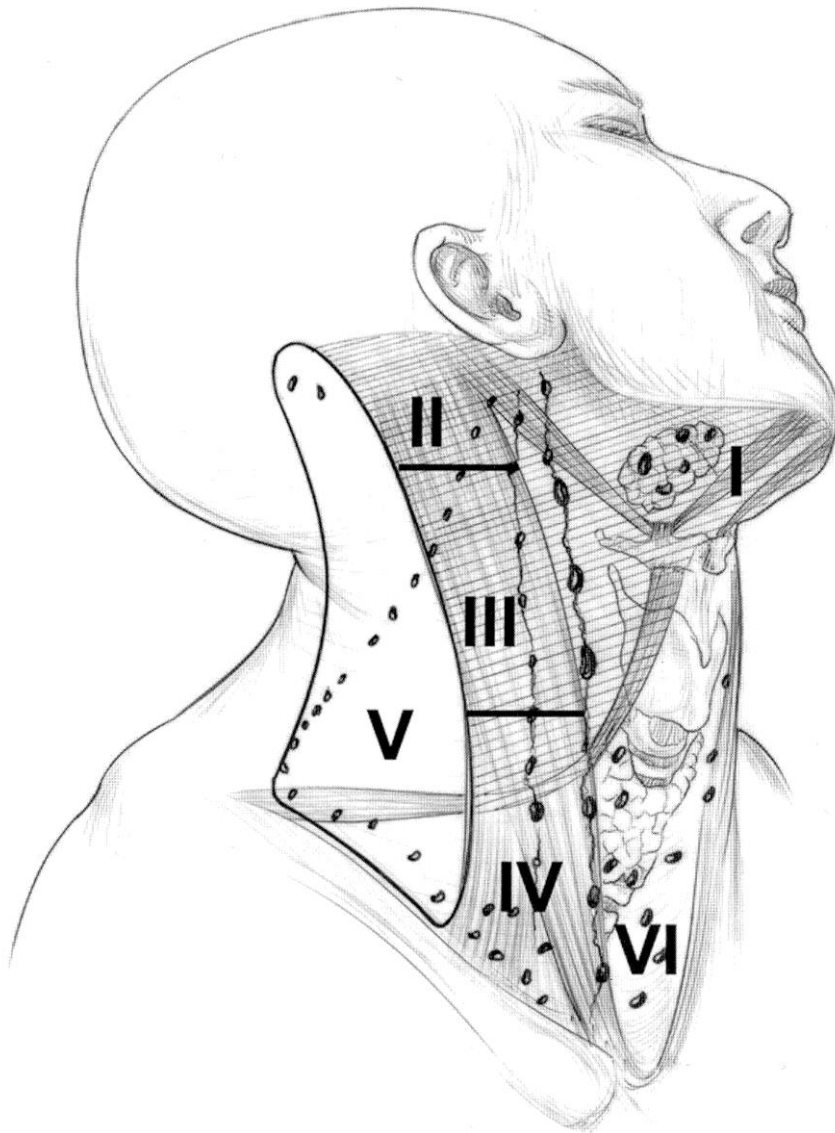




Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Accurata valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali

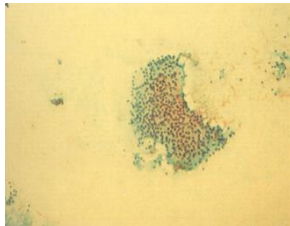




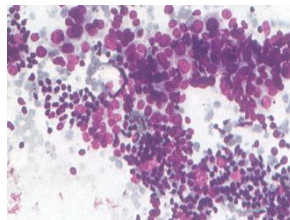
Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

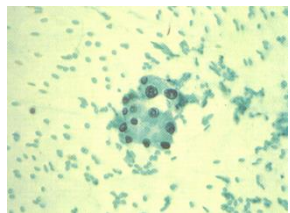
FNAC **Citologia diagnostica**



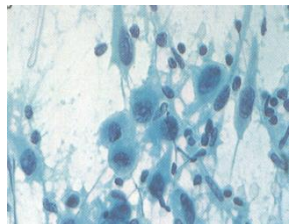
**Nodulo
benigno**



**Tiroidite di
Hashimoto**



**Carcinoma
papillifero**



**Carcinoma
anaplastico**



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

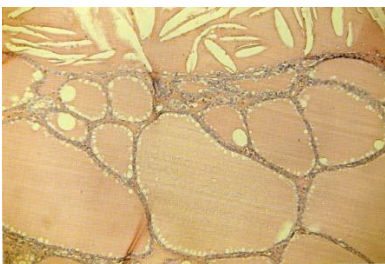
➤ **TIR 1 (THY1)**

- Cellularità inadeguata
- Assenza di cellule follicolari
- Evidenza di errori nella fissazione del vetrino o nella sua conservazione

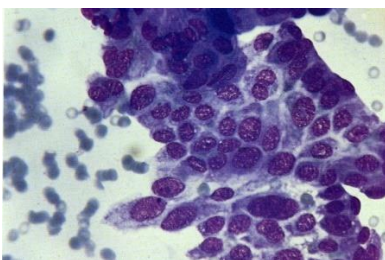
la citoaspirazione eco-guidata viene in questo caso definita non diagnostica per il poco materiale citologico a disposizione. Viene in questo caso entro tre/sei mesi stabilita la possibilità di ripetere la FNAC. Noduli cistici o solidi che ripetutamente portano ad agoaspirato non diagnostico necessitano di una stretta osservazione clinica (ogni tre mesi) o di terapia chirurgica

➤ **TIR 2 (THY2)**

Lesione citologicamente benigna, in questo caso non sono necessari ulteriori studi diagnostici. In caso di paziente affetto da gozzo multinodulare necessario non soffermarsi al controllo citologico del nodulo dominante ma, in base alle caratteristiche ultrasonografiche, studiare attentamente tutti i noduli con caratteristiche sospette. Esiste un 5% di possibilità di FNAC falsamente negativo. In caso di aumento del volume del nodulo >20% eseguire una nuova citoaspirazione per ulteriore verifica citologica.



Gozzo colloide : ampie cavità follicolari delimitate da tireociti appiattiti, contenenti abbondante colloidale – sagome di cristalli di colesterina indicative di pregressa emorragia



Citologia di gozzo nodulare : cellule con alterazioni regressive, gli elementi sono marcatamente dismetrici e polimorfi, prevalentemente fusati, talora plurinucleati . Il rapporto nucleo citoplasma appare conservato

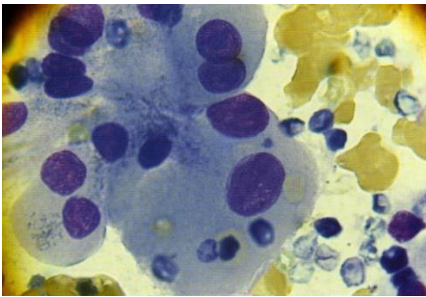


Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

➤ **TIR 3 (THY3) (TIR3 A / TIR3 B)**

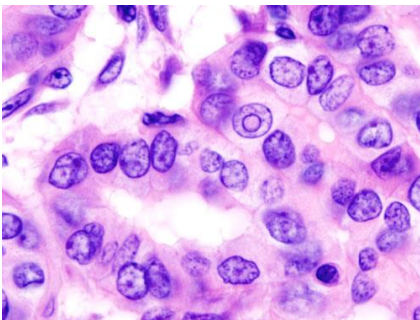
Sospetto citologico di neoplasia follicolare e definisce una analisi del citoaspirato citologicamente indeterminata che, nel sospetto di carcinoma follicolare o neoplasia a cellule di Hurthle deve essere sottoposta a terapia chirurgica per la verifica istologica. Al momento attuale possibile ottenere ulteriori informazioni attraverso esame elastografico. La tecnica dell'elastografia a ultrasuoni aggiunge informazioni nel differenziare i noduli benigni dai maligni con una sensibilità dell'85% e una specificità del 94%. Associata ad altri strumenti diagnostici, l'elastografia è utile nel caso di FNAC Tir3. Al momento attuale l'uso di specifici marcatori molecolari non migliora l'accuratezza diagnostica di una citologia Tir3 anche se la positività alla Galactina 3 decisamente depone per sottoporre il paziente a terapia chirurgica.



Adenoma follicolare, varietà ossifila : ricca cellularità, oncociti con marcate dismetrie, rare zolle di colloide

➤ **TIR 4 (THY4)**

Sospetto citologico di neoplasia follicolare e definisce una analisi del citoaspirato che è **sospetta di carcinoma differenziato della tiroide**. L'indirizzo deve essere chirurgico per la conferma





Costanzo Giulio Moretti
 Unità Operativa di Endocrinologia
 Università di Roma Tor Vergata
 Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
 Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

➤ **TIR 5 (THY5)**

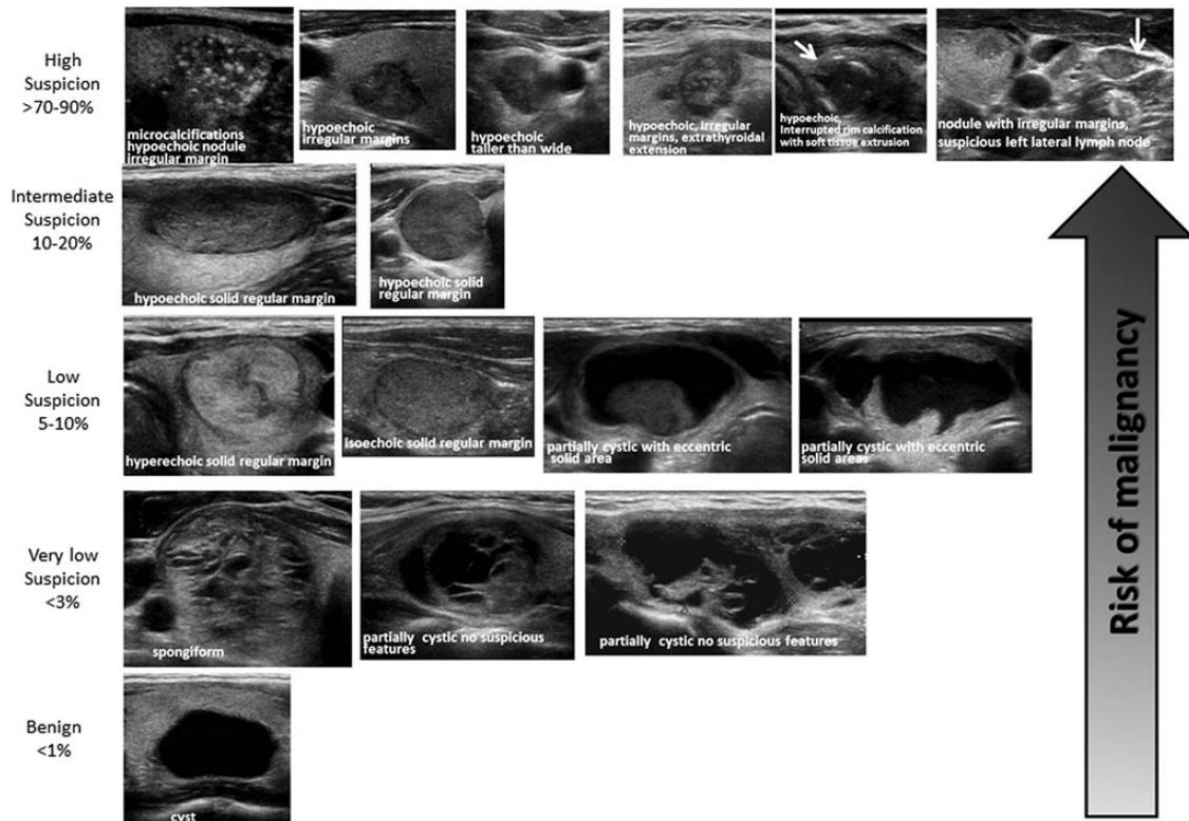
Forte sospetto citologico di neoplasia follicolare molto probabile la presenza di carcinoma differenziato della tiroide. L'indirizzo deve essere chirurgico per la conferma.



Neoplasie	Anomalia genica	Anomalie geniche di incerta importanza
Nodulo funzionalmente autonomo	Mutazione attivante il TSH-R o Mutazione Gsα che diminuisce la attività GTPasica	
Nodulo colloide	Nodulo monoclonale?	
Adenoma follicolare	Mutazioni del protooncogene RAS	Overespressione di c-myc e c-fos Anormalità di PTEN
Carcinoma papillifero	Riarrangiamento di RET (RET/PTC) – riarrangiamento di NTRK1 (TRK) Mutazione attivante BRAF (V599E)	Ipermetilazione RASSF1A <i>tumor suppression gene</i>
Carcinoma follicolare	Fusione PAX8-PPAR gamma Mutazioni attivanti RAS	Frequenti sequenze tumore-specifiche LOH nel genoma
Carcinoma anaplastico	Mutazioni attivanti P53 <i>tumor suppression gene</i>	
Carcinoma midollare	Mutazioni attivanti RET	

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Criteri ATA di rischio valutati con esame ultrasonografico



Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm. Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b



Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Classificazione TNM

- **Tx** Il tumore primitivo non può essere definito
- **T0** Non evidenza di tumore primitivo
- **T1** Tumore uguale o inferiore a 2 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide
- **T2** Tumore superiore a 2 cm, inferiore a 4 cm nella sua massima dimensione, limitato alla tiroide
- **T3** Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide o qualunque tumore con minima estrinsecazione extratiroidea (es. estensione al muscolo sternotiroideo o ai tessuti molli peritiroidei)
- **T4a** Tumore di qualunque dimensione esteso oltre la capsula tiroidea ad invadere i tessuti molli sottocutanei, la laringe, la trachea, l'esofago, o il nervo laringeo ricorrente

Definition

T0	No evidence of primary tumor
T1a	Tumor ≤ 1 cm, without extrathyroidal extension
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, without extrathyroidal extension
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension, without extrathyroidal extension.
T3	Tumor > 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid <i>or</i> Any size tumor with minimal extrathyroidal extension (e.g., extension into sternothyroid muscle or perithyroidal soft tissues).
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve.
T4b	Tumor of any size invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels
N0	No metastatic nodes
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes).
N1b	Metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

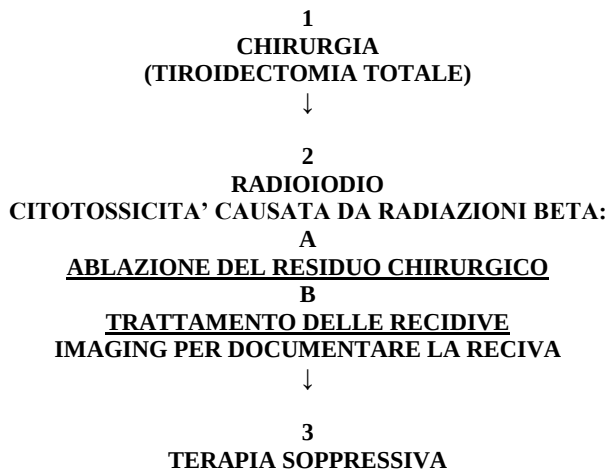


Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma TorVergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea
Patologia Sistemica II

Va considerato che i vari tipi di carcinoma tiroideo hanno una differente prognosi. Il **carcinoma papillifero** della tiroide ha una buona prognosi. La metastatizzazione avviene attraverso il sistema linfatico laterocervicale. Anche la variante **follicolare** ha una buona prognosi consistente in un mix di follicoli neoplastici contenenti colloide acini vuoti ed alveoli di cellule neoplastiche. In contrasto il **carcinoma anaplastico** è poco differenziato cresce rapidamente ed ha un esito infausto

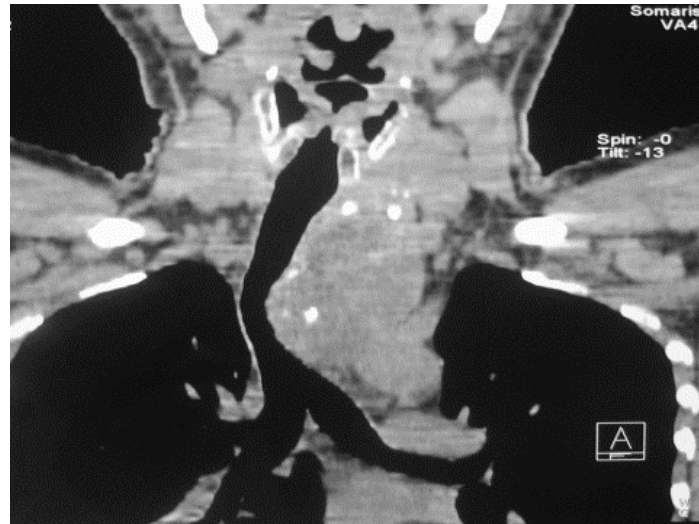
Gestione clinica del carcinoma differenziato della tiroide



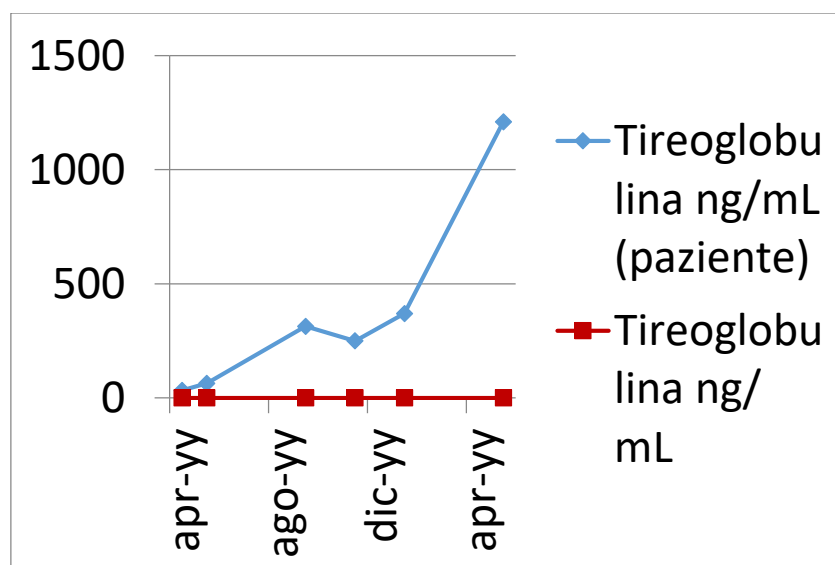


Costanzo Giulio Moretti
Unità Operativa di Endocrinologia
Università di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina Roma
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia
www.endocrinologiamoretti.it

Fisiopatologia tiroidea **Patologia Sistemica II**



TC di carcinoma scarsamente differenziato : (calcitonina -, cromogranina -, galectina -/+, sinaptofisina +/-, TTF-1, tireoglobulina +) con interessamento della capsula d'organo, con iniziale coinvolgimento dei tessuti molli peritiroidei, con estensione a ridosso del margine di exeresi chirurgica che appare tuttavia indenne (pT3). Associato a quadro di iperplasia nodulare multipla della tiroide con aree microfollicolari.”



Andamento della tireoglobulina dopo exeresi chirurgica indice di recidiva