

TIROIDITE AUTOIMMUNE DI HASHIMOTO

La **Tiroidite Cronica Autoimmune**, descritta per la prima volta dal **Dr. Hashimoto Hakaru** nel 1912, è tra le più comuni e frequenti patologie tiroidee, la prima causa di ipotiroidismo primario, specie nelle aree geografiche ad elevato apporto iodico, con una prevalenza del 5-15% nelle donne e del 1-5% negli uomini. Nelle zone a scarso apporto iodico, collinari e pedemontane, è più rara, anche se, la recente supplementazione iodica con sale iodurato e la iodoprofilassi silente, stanno determinando una netta impennata dell'incidenza della malattia anche nelle zone di endemia gozzigena, probabilmente per l'aumentata iodazione della tireoglobulina e conseguente aumento della sua antigenicità.

Casistiche autoptiche negli Stati Uniti e in Inghilterra hanno addirittura evidenziato che quasi il 45% delle donne e il 20% degli uomini presentava vari gradi di tiroidite autoimmune.

Colpisce preferenzialmente il **sesso femminile** (F/M 5:1) e viene di solito diagnosticata tra i **30** e i **60 anni**, con possibilità di insorgenza precoce in età pediatrica nelle forme a carattere familiare.

E' una malattia a patogenesi autoimmune caratterizzata dalla presenza nel siero dei pazienti affetti di **autoanticorpi antitiroide** a titolo elevato:

- gli **AbTg** (*anticorpi antitireoglobulina*, presenti nel 50-60% dei casi),
- gli **AbTPO** (*anticorpi antitireoperossidasi*, presenti in oltre il 90% dei casi);
- possono riscontrarsi inoltre anticorpi anti recettore del **TSH** di tipo "**bloccante**" (*TSH-blocking-Ab*), responsabili della variante atrofica, oppure, anticorpi anti recettore del **TSH** "**stimolanti**" (*TSHRab*), responsabili del transitorio o a volte permanente ipertiroidismo che, raramente, si riscontra nei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto (*hashitossicosi* o *ipertiroidite*).



Foto Ritratto del Dott. Hashimoto che nel 1912 descrisse per primo la malattia. La patogenesi autoimmune venne dimostrata 50 anni dopo.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

Gli **anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO)**, diretti contro uno dei maggiori antigeni tiroidei, svolgono un ruolo determinante nella patogenesi della tiroidite di Hashimoto e dell'ipotiroidismo che spesso ne consegue.

Gli AbTPO infatti possono danneggiare le cellule follicolari tiroidee fissando il complemento o attivando cellule **natural killer** responsabili della **citotossicità anticorpo-dipendente cellulo-mediata (ADCC)**.

Gli **anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg)**, pur non fissando il complemento, formano immunocomplessi con la tireoglobulina che si depositano lungo la membrana dei follicoli tiroidei attivando il complemento.

Si ritiene, ad oggi, che sia gli AbTPO che gli AbTg esercitano la loro azione lesiva solo dopo che i follicoli tiroidei sono già stati danneggiati da meccanismi dell'immunità cellulo-mediata.

Gli **anticorpi bloccanti il recettore del TSH (TSH-Bab)** contribuiscono alla patogenesi dell'atrofia ghiandolare e dell'ipotiroidismo nell'Hashimoto e sono inoltre responsabili della insufficienza tiroidea transitoria che si osserva in alcuni neonati di madri affette da tiroidite autoimmune.

I **Linfociti T citotossici**, specifici per antigeni tiroidei, possono danneggiare le cellule follicolari con meccanismi diretti (**perforina**) o liberando citochine ad azione tossica, come l'**Interleuchina-1**, inibenti la funzione tiroidea o favorenti l'apoptosi (morte cellulare programmata) delle cellule tiroidee.

In particolare alcune citochine, tra cui l'**IL-1**, inducono l'espressione di un recettore di superficie detto "**fas**" sulle cellule tiroidee; e poiché i **linfociti T citotossici** esprimono in superficie il "**fas-ligando**", quest'ultimo, interagendo con il fas espresso dai tireociti, ne determina la morte apoptotica attraverso l'attivazione di segnali intracellulari su una struttura citoplasmatica detta "death domain".

Istologicamente è caratteristica la marcata e diffusa infiltrazione linfocitaria della ghiandola tiroidea e per questo Hashimoto la definì "**struma linfomatoso**".

Inoltre, in pazienti con tiroidite di Hashimoto, l'analisi in vitro degli infiltrati linfocitari intratiroidei, ha dimostrato un'abbondante presenza di linfociti T CD4 Th1 e CD8, capaci di produrre elevati livelli di IFN gamma e TNF alfa e dotati di capacità citotossica.

E' stato altresì dimostrato che la gran parte dei linfociti T intratiroidei autoreattivi specifici per la tireoperossidasi (TPO) sono di tipo Th1, mentre quelli specifici per il recettore del TSH possono essere di tipo Th0.

In alcuni casi gli infiltrati linfocitari possono formare tipici **follicoli linfoidi** con centro germinativo. Ciò perché l'espressione a livello degli infiltrati linfocitari della funzione helper nei confronti dei linfociti B autoreattivi ne induce la proliferazione fino, appunto, alla formazione di follicoli linfatici.

Il grado di infiltrazione linfocitaria correla con il livello degli anticorpi circolanti.

La colloide è spesso scarsa. Istologicamente si può osservare vario grado di fibrosi, soprattutto nelle tiroiditi di vecchia data, con obliterazione dei follicoli tiroidei. Frequente è la rottura della membrana basale follicolare e la distruzione dei tireociti. Le restanti cellule epiteliali, invece, sono di solito più grandi della norma, con citoplasma chiaro e presenza di tipiche strutture ossifili (mitocondri). Queste ultime sono le **cellule di Askanazy** e sono patognomoniche della tiroidite cronica autoimmune.

La *variante ossifila* della tiroidite si caratterizza per la prevalenza di cellule di Askanazy e di infiltrazione linfocitaria rispetto alla *variante fibrosa* in cui prevale appunto la fibro-atrofia ghiandolare con infiltrato prevalentemente plasmacellulare.

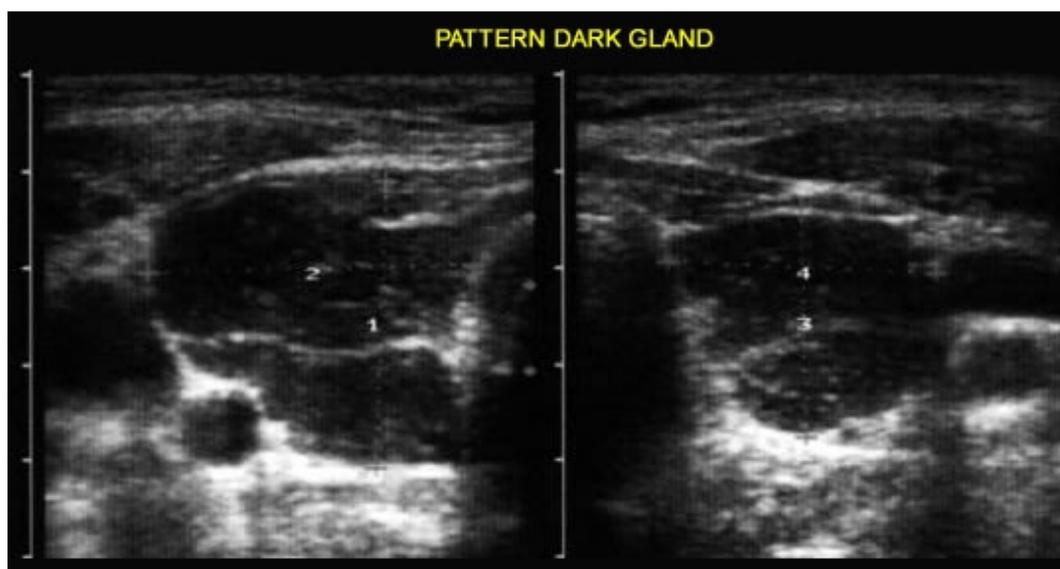
Tuttora la dizione di tiroidite di Hashimoto viene riservata ai casi con ipertrofia ghiandolare tiroidea e positività autoanticorpale con o senza ipotiroidismo.

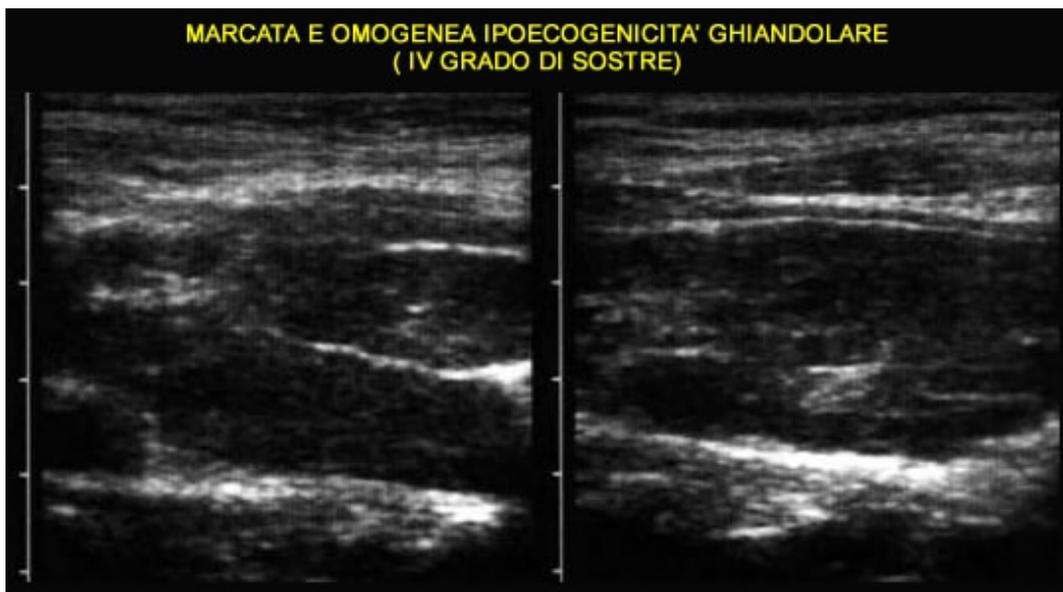
E' una **patologia autoaggressiva** che porta nel tempo alla distruzione autoimmune del parenchima ghiandolare con evoluzione graduale in ipotiroidismo clinico sintomatologico ed ormonale. Quasi mai necessita di trattamento chirurgico tranne che nei rarissimi casi di variante "dolorosa" di tiroidite autoimmune e nei casi di degenerazione nodulare maligna. A tal proposito, ancora controversi risultano gli studi che dimostrerebbero un'aumentata incidenza di neoplasie maligne (*linfomi*) in corso di tiroidite autoimmune. Altra variante è la **tiroidite autoimmune post-partum**, che esordisce subito dopo il parto, con ipertiroidismo transitorio, seguito da ipotiroidismo e successivo frequente ritorno ad una funzione ghiandolare normale.

La **diagnosi** si fonda sul riscontro degli **autoanticorpi tiroidei** elevati a titolo diagnostico e sull'**esame ecografico** che, in mani esperte, è diagnostico di malattia autoimmune tiroidea evidenziando la caratteristica "**ipoecogenicità parenchimale a zolle**", talvolta con aspetto pseudo-nodulare, espressione di cronico e progressivo danno autoimmune ghiandolare.

Più semplicemente, la tiroide assume ecograficamente un caratteristico aspetto maculato "**a pelle di leopardo**".

Nelle forme più severe ed avanzate di tiroidite autoimmune l'ecografia può evidenziare una ghiandola tiroidea completamente scura (*pattern dark gland*), svuotata dalle strutture follicolari, oppure, una tiroide atrofica ad evoluzione fibrotica iperecogena.





Più elevato è il titolo degli anticorpi anti-tiroide, maggiore è l'aggressività autoimmune della malattia e più alta è la probabilità di evoluzione in ipotiroidismo.

Gli anticorpi AbTPO infatti, oltre ad essere gli anticorpi specifici per la diagnosi di Hashimoto, hanno anche valore predittivo, assieme all'elevazione del TSH, per l'eventuale progressione in franco ipotiroidismo: pazienti con AbTPO tra 1:100 e 1:200 sviluppano ipotiroidismo nel 23%, tra 1:490 e 1:800 nel 33%, maggiori di 1:800 nel 53% dei casi.

E' una malattia che diagnosticata precocemente e seguita nel tempo ha un'ottima prognosi. Può decorrere clinicamente silente per anni anche con debole positività autoanticorporeale.

Se non curata al momento giusto porta all'**ipotiroidismo clinico** sintomatologico con insorgenza di astenia, depressione, incremento ponderale, alterazioni mestruali, secchezza della pelle con aumento delle rughe, cadute dei capelli, perdita di memoria, facile faticabilità, aumento del colesterolo nel sangue, anemia etc. e al gozzo compensatorio (aumento volumetrico della ghiandola tiroidea).

Nella maggior parte dei casi è a **trasmissione familiare** (correlazione con gli aplotipi HLA B8 DR3 e HLA DR5) e ad esserne colpiti sono principalmente i parenti di 1° grado e di sesso femminile (figlie femmine, sorelle, madri, zie).

Pertanto è utile lo **screening** dei familiari di 1° grado e di sesso femminile dei pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto per l'ev. individuazione e cura precoce dei componenti affetti.

La **terapia** consiste nel trattamento sostitutivo con levotiroxina (l'ormone prodotto dalla ghiandola tiroidea) con dosi che vanno calibrate sul singolo paziente, tenendo conto dell'età, del peso, dell'ecografia e delle eventuali patologie associate (ipertensione, cardiopatia, osteoporosi, s. ansiosa, etc.).

L'ormone tiroideo (levo-tiroxina) va assunto preferibilmente la mattina a digiuno e comunque almeno a due ore di distanza dalla colazione.

Tale accorgimento permette un assorbimento ottimale dell'L-T4 che in media è del 75% della dose somministrata.

Il **caffè** ed il succo o la **spremuta di pompelmo** hanno un effetto di sequestro dell'ormone tiroideo, compromettendo il suo ottimale assorbimento e pertanto vanno assunti almeno a tre ore di distanza dall'assunzione dell'Eutirox o Tirosint cpr.

Vi sono condizioni patologiche particolari che comportano diarrea e/o malassorbimento intestinale come la **celiachia**, ma soprattutto l'**intolleranza al lattosio**, che richiedono dosi elevatissime di ormone tiroideo per la correzione dell'ipotiroidismo, sino a 900 mcg/ die nel caso dell'intolleranza al lattosio.

Pertanto in caso di mancato compenso di un ipotiroidismo con dosi elevate di ormone tiroideo bisogna sempre sospettare la coesistenza di sindrome da malassorbimento o di intolleranza al lattosio ed effettuare gli accertamenti necessari per escluderli (test dell'idrogeno espirato o "*breath test al lattosio*", abtTG, AGA, EMA).

Altre patologie che comportano malassorbimento dell'L-T4 sono la S. di Crohn e le gastriti.

Anche l'assunzione di alcuni farmaci può interferire negativamente con l'assorbimento della levo-tiroxina che pertanto va assunta almeno a tre ore di distanza.

I farmaci con la più alta interferenza con l'assorbimento dell'ormone tiroideo sono:

- *il sucralfato (sucralfin, antepsin),*
- *l'omeprazolo (omeprazen) e derivati,*
- *l'ezetimibe,*
- *il carbonato di calcio,*
- *l'idrossido di alluminio (maalox),*
- *il sevelamer,*
- *la simvastatina (sivastin, etc),*
- *la colestiramina (questran),*
- *il cromo picolinato,*
- *i sali ferrosi (ferrograd, etc),*
- *la crusca e le fibre.*

L'**esame principale** che depone per l'inizio dell'insufficienza funzionale tiroidea è il **TSH** (ormone tireotropo prodotto dall'ipofisi) che, quando si eleva al di sopra del limite massimo di 3,5 mcU/ml, fa porre diagnosi di ipotiroidismo sub-clinico, anche se con iniziale normalità degli ormoni tiroidei **FT4** ed **FT3**.

Il dosaggio periodico del TSH ci consente il corretto follow-up della malattia e ci permette di variare periodicamente la dose di ormone tiroideo da somministrare.

Il **range di sicurezza del TSH** sotto trattamento, tale da garantire il riposo funzionale della tiroide malata, ma tale da evitare effetti collaterali cardiovascolari, metabolici, osteoporotici e al sistema nervoso, è compreso

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

tra 0,60 e 1 mcU/ml, anche se la dose va calibrata sempre sul singolo paziente, sulla base anche della tollerabilità individuale.

La **terapia con tiroxina** può però demodularsi per la progressione della malattia, per variazioni importanti del peso corporeo o per eventuale insorgenza di gravidanza che necessita quasi sempre aumento posologico di circa il 30% dell'ormone tiroideo somministrato, pena il rischio di ipotiroidismo e di minacce di aborto.

Elevata è l'associazione sincrona o metacrona tra la tiroidite di Hashimoto con altre malattie autoimmuni di altri organi ed apparati (psoriasi, vitiligine, diabete, alopecia, iposurrenalismo, piastrinopenia, sindrome di Sjogren, rettocolite ulcerosa, lupus, artrite reumatoide, menopausa precoce, etc.) che devono essere prontamente diagnosticate e trattate. Ed inoltre frequenti sono le forme di tiroidite autoimmune "iatrogene", slatentizzate dalla terapia con amiodarone per il trattamento di aritmie cardiache, con litio per le sindromi maniaco-depressive e con interferone per la terapia delle epatiti HCV positive.

Da ciò ne scaturisce la necessità di un corretto e periodico follow-up clinico-ecografico ed ormonale della malattia che, ben trattata e seguita nel tempo, non comporta alcun problema di salute per i pazienti affetti, quoad vitam e valetudinem.

Dr. Vincenzo Piazza

**"Palermo Medicina Metropolitana
Periodico di Informazione per la Salute ed il Benessere"
Anno 1 - n. 1 Settembre 2007**