

Decidere in Medicina

CLINICA, ETICA, GIURISPRUDENZA, SANITÀ



Editoriale

Emozioni e intelligenza emotiva:
implicazioni per il benessere personale
e professionale

Attualità

La *dipendenza affettiva*: psicodinamica
delle relazioni "tossiche"

Diario dei farmaci

Pelacarsen abbassa la Lp(a) ma non riduce
gli eventi cardiovascolari

Caso clinico

Un paziente con dolore al volto: la sindrome
del seno cavernoso

Case report

"Dottore non mi reggo in piedi ..."

Cosa ne sappiamo

Scale visive di risonanza magnetica
cerebrale per la diagnostica di disturbi
neurocognitivi

Giurisprudenza sanitaria

Primi appunti sulla legge 132/2025
che disciplina l'uso dei sistemi
di intelligenza artificiale in medicina

Il punto su

Tiroidite cronica autoimmune
"sieronegativa" e ipotiroidismo: aspetti
immunopatogenetici, diagnostici e clinici

Farmacologia clinica

Il punto sullo sviluppo di farmaci
per la malattia di Alzheimer

Argomento dell'anno:



**Il fine vita medicalmente assistito:
la situazione italiana**

Le discipline regionali sulla morte
medicalmente assistita e i loro rilevati vizi
di costituzionalità

Immagini

La derivazione di Lewis

Imparare da una domanda



DM Decidere in Medicina

Editoriale

- 3 Emozioni e intelligenza emotiva: implicazioni per il benessere personale e professionale
Gino Lelli

Attualità

- 10 La dipendenza affettiva: psicodinamica delle relazioni "tossiche"
Ferdinando Pellegrino

Diario dei farmaci

- 14 Pelacarsen abbassa la Lp(a) ma non riduce gli eventi cardiovascolari
Carlo Manfredi

Caso clinico

- 17 Un paziente con dolore al volto: la sindrome del seno cavernoso
Ludovica Cipolla, Elisabetta Greco

Case report

- 23 "Dottore non mi reggo in piedi ..."
Maria Sofia Cotelli, Paolo Bettini, Roberto Furloni, Stefano Bonetti, Filippo Manelli, Patrizia Lavezzi, Giacomina Tomasini, Mariachiara Michelini, Marinella Turla

Cosa ne sappiamo

- 28 Scale visive di risonanza magnetica cerebrale per la diagnostica di disturbi neurocognitivi
Paolo Bettini, Maria Sofia Cotelli, Filippo Manelli

Giurisprudenza sanitaria

- 34 Primi appunti sulla legge 132/2025 che disciplina l'uso dei sistemi di intelligenza artificiale in medicina
Sergio Fucci

Il punto su

- 43 Tiroidite cronica autoimmune "sieronegativa" e ipotiroidismo: aspetti immunopatogenetici, diagnostici e clinici
Vincenzo Piazza, Lavinia Piazza

Farmacologia clinica

- 50 Il punto sullo sviluppo di farmaci per la malattia di Alzheimer
Carlo Manfredi

Argomento dell'anno: Il fine vita medicalmente assistito: la situazione italiana

- 57 Le discipline regionali sulla morte medicalmente assistita e i loro rilevanti vizi di costituzionalità
Fabio Cembrani

Immagini

- 71 La derivazione di Lewis
Bruno Tartaglino

Imparare da una domanda

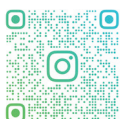
- 13-74 a cura di Irene Amadio, Giulia Balegno, Giulia Campus, Cristina Paolucci, Sossio Serra



Consulta la versione online su www.cgems.it
Sezione Web Reader



Diventa Fan di
C.G. Edizioni
Medico Scientifiche



C.G. Edizioni
Medico Scientifiche



Iscriviti alla
newsletter
www.cgems.it



Scopri tutti i
corsi ECM



Scopri gli speciali
COVID-19
su www.cgems.it

Tiroidite cronica autoimmune “sieronegativa” e ipotiroidismo: aspetti immunopatogenetici, diagnostici e clinici

Vincenzo Piazza¹, Lavinia Piazza²

1. Specialista endocrinologo. Palermo

2. Specialista in Farmacia Ospedaliera. Università di Messina

ABSTRACT

Chronic “seronegative” autoimmune thyroiditis and hypothyroidism: immunopathogenetic, diagnostic, and clinical aspects

Chronic autoimmune thyroiditis (CAT), or Hashimoto's thyroiditis, is one of the leading causes of primary hypothyroidism in areas with adequate iodine intake. The diagnosis is generally supported by the presence of anti-thyroperoxidase (anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies. However, a small proportion of patients exhibit clinical, biochemical, ultrasound, and—when available—histopathological features consistent with autoimmune thyroiditis in the absence of detectable circulating thyroid autoantibodies. This condition is referred to as serum-negative chronic autoimmune thyroiditis (SN-CAT). Seronegativity does not rule out an autoimmune origin, as thyroid damage results from the interaction between cell-mediated and humoral immunity. In particular, CD4+ and CD8+ T lymphocytes, alterations in the Th17/Treg balance, B cells, cytokines, and apoptotic mechanisms contribute to progressive follicular destruction. The failure to detect conventional autoantibodies may be related to levels below the analytical threshold, intrathyroid compartmentalization of the immune response, a different contribution of the cell-mediated response, or, hypothetically, the presence of autoantibodies directed against antigens not assessed in clinical practice. In cases of hypothyroidism with negative anti-TPO and anti-Tg antibodies, thyroid ultrasound is therefore of particular diagnostic importance. Treatment for overt hypothyroidism does not differ from that for seropositive forms and is based on levothyroxine replacement therapy. SN-CAT should be considered a phenotype within the spectrum of thyroid autoimmunity rather than a condition distinct from Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: Hashimoto disease; seronegative autoimmune thyroiditis; hypothyroidism.

La tiroidite cronica autoimmune, comunemente definita tiroidite di Hashimoto (Figura 1), è una malattia autoimmune organo-specifica caratterizzata dalla progressiva infiltrazione linfocitaria del parenchima tiroideo e dalla distruzione dei follicoli, cui possono conseguire atrofia, fibrosi e progressiva perdita della funzione ghiando-

Figura 1. Hakaru Hashimoto e la descrizione storica dello struma lymphomatoso (1912).



lare¹. Essa rappresenta una delle più comuni patologie autoimmuni e costituisce una delle principali cause di ipotiroidismo acquisito nelle aree geografiche caratterizzate da adeguato apporto iodico¹.

Dal punto di vista immunologico, la malattia deriva dalla perdita della tolleranza nei confronti di antigeni tiroidei in soggetti geneticamente predisposti, sulla quale intervengono fattori ambientali ed endogeni in grado di favorire l'attivazione della risposta autoimmune².

La diagnosi della forma classica è generalmente supportata dal riscontro di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e/o anti-tireoglobulina (anti-Tg), associato a caratteristiche ecografiche compatibili e ad alterazioni della funzione tiroidea. Tuttavia, l'assenza degli autoanticorpi convenzionali non consente di escludere completamente un'origine autoimmune dell'ipotiroidismo. È infatti riconosciuta l'esistenza di una forma di tiroidite cronica autoimmune nella quale anti-TPO e anti-Tg risultano negativi nonostante la presenza di alterazioni funzionali e morfologiche suggestive di autoimmunità tiroidea. Tale condizione è stata definita *serum-negative autoimmune thyroiditis* o *serum-negative chronic autoimmune thyroiditis* (SN-CAT)^{3,4}.

La SN-CAT assume particolare interesse clinico e immunopatogenetico perché dimostra come gli autoanticorpi rappresentino importanti marcatori della risposta autoimmune, ma non costituiscano l'unico meccanismo responsabile della distruzione del tessuto tiroideo.

Tiroidite autoimmune sieronegativa: definizione e rilevanza clinica

La maggior parte dei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto presenta positività per almeno uno degli autoanticorpi tiroidei convenzionali. Esiste tuttavia una minoranza di soggetti nei quali la diagnosi di autoimmunità tiroidea viene formulata nonostante la persistente negatività di anti-TPO e anti-Tg.

Uno dei principali studi clinici dedicati alla SN-CAT è stato condotto da Rotondi *et al.*, che hanno confrontato pazienti con tiroidite autoimmune sieronegativa con soggetti affetti dalla forma classica sieropositiva. Gli autori hanno utilizzato criteri comprendenti negatività degli anticorpi tiroidei, aumento persistente del TSH e caratteristiche ecografiche ipoecogene compatibili con tiroidite autoimmune³.

In tale studio, i pazienti sieronegativi mostravano mediamente un fenotipo clinico meno severo rispetto a quelli con tiroidite di Hashimoto sieropositiva, suggerendo che la SN-CAT possa rappresentare una forma relativamente più lieve o una differente espressione fenotipica dello stesso spettro patologico³.

La reale esistenza di una tiroidite cronica sieronegativa è stata ulteriormente supportata da evidenze istopatologiche più recenti. Santangelo *et al.* hanno dimostrato la presenza di caratteristiche istologiche compatibili con tiroidite follicolare cronica anche in pazienti privi di anticorpi anti-TPO e anti-Tg circolanti (Figura 2). In tali

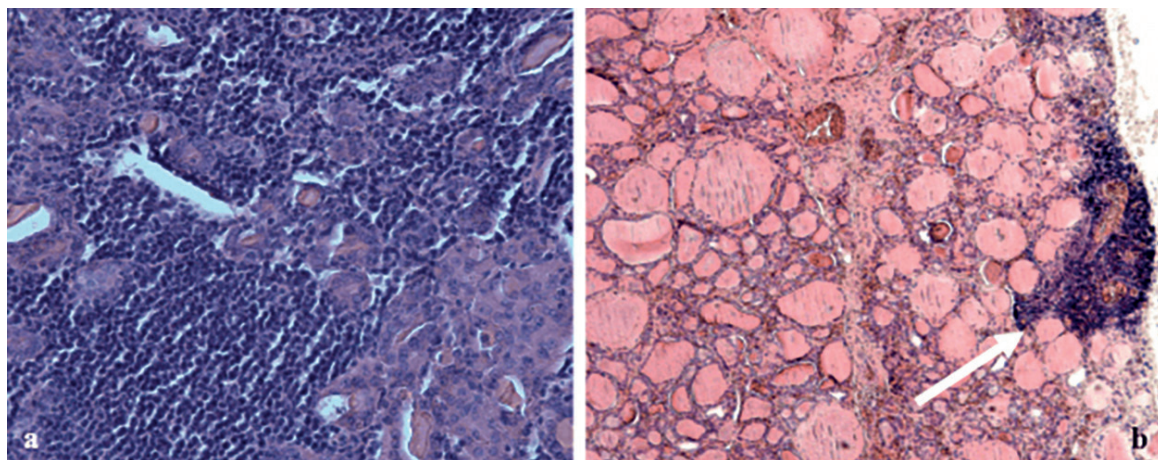


Figura 2. Quadri istologici con infiltrazione linfocitaria del parenchima tiroideo.

soggetti, la presenza della tiroidite risultava associata a una maggiore frequenza di ipotiroidismo rispetto ai pazienti senza evidenza istologica di tiroidite⁴.

Questi dati rafforzano un concetto fondamentale: la sieronegatività non equivale necessariamente all'assenza di autoimmunità tiroidea.

Immunopatogenesi della tiroidite cronica autoimmune

La patogenesi della tiroidite di Hashimoto deriva da una complessa interazione tra predisposizione genetica, alterazione della tolleranza immunologica e fattori ambientali. L'attivazione della risposta immune nei confronti di antigeni tiroidei determina il reclutamento di cellule immuno-competenti all'interno della ghiandola e l'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico^{1,2}.

Il danno tiroideo non è esclusivamente anticorpo-mediato. Al contrario, la componente cellulo-mediata svolge un ruolo centrale nella progressiva distruzione dei tireociti^{2,5}.

Perdita della tolleranza immunologica

Nel soggetto sano, differenti meccanismi di tolleranza centrale e periferica impediscono ai linfociti autoreattivi di attaccare gli antigeni self. Nella tiroidite autoimmune, alterazioni di questi sistemi consentono la sopravvivenza e l'attivazione di cloni linfocitari diretti contro antigeni tiroidei. Le cellule presentanti l'antigene, comprese cellule dendritiche e macrofagi, possono processare antigeni tiroidei e presentarli ai linfociti T. La successiva attivazione delle cellule T CD4+ determina la produzione di citochine e il reclutamento di ulteriori cellule immunitarie, favorendo la perpetuazione dell'infiammazione.

La suscettibilità alla malattia è poligenica. Sono stati associati all'autoimmunità tiroidea geni coinvolti nella regolazione della risposta immune, tra cui loci HLA e geni quali CTLA4 e PTPN22, oltre a geni più direttamente correlati alla funzione tiroidea².

Immunità cellulo-mediata

La risposta mediata dai linfociti T rappresenta un elemento fondamentale della patogenesi della tiroidite autoimmune e assume particolare interesse nell'interpretazione delle forme sieronegative.

I linfociti T CD4+ coordinano la risposta immunitaria mediante produzione di citochine e attivazione di altre popolazioni cellulari. Accanto alla tradizionale risposta Th1, crescente attenzione è stata rivolta alle cellule Th17 e alle cellule T regolatorie (Treg). Un'alterazione dell'equilibrio tra popolazioni effettrici e regolatorie è stata associata alla persistenza dell'infiammazione autoimmune tiroidea⁵.

Le cellule Treg svolgono fisiologicamente un ruolo fondamentale nel mantenimento della tolleranza periferica. Una loro ridotta capacità funzionale può consentire la persistenza di linfociti autoreattivi e contribuire alla cronicizzazione della risposta autoimmune.

I linfociti T CD8+ citotossici possono invece determinare direttamente la morte delle cellule follicolari tiroidee. La citotossicità T-cellulare e i meccanismi apoptotici concorrono pertanto alla progressiva perdita di parenchima funzionante^{1,2}. La distruzione dei tireociti determina inoltre il rilascio di antigeni intracellulari e follicolari, che possono essere nuovamente processati e presentati al sistema immunitario, alimentando un circuito di autoamplificazione dell'infiammazione.

Immunità umorale

La componente umorale è caratterizzata dall'attivazione dei linfociti B e dalla loro differenziazione in plasmacellule produttrici di autoanticorpi. Gli anti-TPO rappresentano il principale marker sierologico della tiroidite di Hashimoto, mentre gli anti-Tg sono presenti in una quota inferiore di pazienti. Gli anticorpi possono contribuire al processo patologico mediante diversi meccanismi, ma la loro concentrazione sierica non costituisce una misura diretta dell'entità del danno funzionale tiroideo.

La presenza di infiltrazione linfocitaria e distruzione follicolare in pazienti sieronegativi dimostra inoltre che la risposta umorale sistemica rilevabile attraverso anti-TPO e anti-Tg non costituisce una condizione indispensabile per lo sviluppo del danno tiroideo⁴.

Perché la tiroidite può essere sieronegativa?

Il meccanismo responsabile della sieronegatività non è stato definitivamente chiarito. È verosimile che la SN-CAT non rappresenti un'entità

immunologicamente uniforme e che diversi fenomeni possano concorrere alla negatività degli autoanticorpi convenzionali.

Predominanza relativa dell'immunità cellulare

Una prima ipotesi riguarda il diverso equilibrio tra immunità cellulare e umorale. Poiché la distruzione follicolare nella tiroidite di Hashimoto è ampiamente sostenuta da linfociti T e meccanismi apoptotici, è biologicamente plausibile che in alcuni pazienti la componente cellulo-mediata possa essere sufficiente a determinare danno tiroideo significativo in presenza di una risposta anticorpale sistemica modesta o non rilevabile².

La SN-CAT non dovrebbe tuttavia essere definita semplicemente come una forma esclusivamente T-cellulare, poiché tale interpretazione non è stata definitivamente dimostrata.

Autoanticorpi al di sotto della soglia di rilevazione

La negatività sierologica dipende necessariamente dalle caratteristiche analitiche del test utilizzato. Concentrazioni molto basse di anti-TPO o anti-Tg possono non superare il cut-off diagnostico pur essendo presenti biologicamente. Sensibilità, specificità e soglia analitica dei differenti immunodosaggi possono quindi contribuire alla classificazione di alcuni pazienti come sieronegativi.

Compartimentalizzazione intratiroidea della risposta immune

Un'altra possibilità è rappresentata dalla compartimentalizzazione della risposta immunitaria all'interno della tiroide.

La presenza di linfociti B e plasmacellule nell'infiltrato infiammatorio suggerisce che una parte della risposta umorale possa svilupparsi localmente. È pertanto possibile che, almeno in alcuni soggetti, l'attività autoimmune intratiroidea sia maggiore di quanto indicato dalla concentrazione degli autoanticorpi nella circolazione periferica.

Si tratta di un'ipotesi biologicamente plausibile, ma il suo contributo quantitativo alla SN-CAT rimane da definire.

Autoanticorpi contro antigeni non valutati routinariamente

TPO e Tg rappresentano i principali antigeni utilizzati nella diagnostica clinica, ma non costituiscono necessariamente l'intero repertorio degli antigeni tiroidei riconosciuti dal sistema immunitario.

È quindi ipotizzabile che alcuni pazienti classificati come sieronegativi possano sviluppare risposte autoimmuni nei confronti di differenti antigeni tiroidei o epitopi non identificati dai comuni test anti-TPO e anti-Tg. Tale possibilità rimane tuttavia prevalentemente sperimentale e, allo stato attuale, non esistono pannelli alternativi di autoanticorpi validati per la diagnosi routinaria della SN-CAT.

Evoluzione temporale della risposta autoimmune

Anche il momento della storia naturale della malattia nel quale viene eseguita la determinazione anticorpale potrebbe contribuire alla sieronegatività.

L'autoimmunità tiroidea è infatti un processo dinamico e l'intensità della risposta immune può modificarsi nel corso degli anni. Nelle fasi avanzate della malattia, caratterizzate da marcata atrofia e perdita di tessuto follicolare, è stata ipotizzata una possibile riduzione dello stimolo antigenico e conseguentemente della produzione anticorpale. Tuttavia, non esistono evidenze sufficienti per considerare la cosiddetta fase di esaurimento immunitario come spiegazione generale della tiroidite sieronegativa. Tale meccanismo deve pertanto essere considerato ipotetico e non un elemento diagnostico consolidato.

Fattori genetici e ambientali

La tiroidite autoimmune è una patologia multifattoriale nella quale la predisposizione genetica interagisce con numerosi fattori ambientali. Tra questi, l'apporto iodico riveste particolare interesse. Un eccessivo apporto di iodio può favorire l'espressione dell'autoimmunità in soggetti geneticamente predisposti, mentre sono stati inoltre studiati il ruolo di infezioni, farmaci immunomodulanti, interferone, inibitori delle tirosin-chinasi, fattori ormonali e nutrizionali e altri stimoli ambientali⁶.

Non è stato identificato un fattore ambientale specificamente responsabile della forma sieronegativa. È pertanto più corretto interpretare tali fattori come possibili modulatori dell'autoimmunità tiroidea generale piuttosto che come cause specifiche della SN-CAT.

Progressione verso l'ipotiroidismo

La conseguenza funzionale più importante della tiroidite cronica autoimmune è la progressiva perdita della capacità della ghiandola di produrre quantità adeguate di ormoni tiroidei.

L'infiltrazione linfocitaria, la citotossicità, l'apoptosi dei tireociti e la progressiva distruzione follicolare possono determinare una riduzione della riserva funzionale tiroidea¹.

In una prima fase, l'aumento compensatorio della secrezione di TSH consente di mantenere concentrazioni di FT4 nei limiti di riferimento, determinando il quadro dell'ipotiroidismo subclinico. Quando la capacità secretoria della tiroide diviene insufficiente, si verifica la riduzione dell'FT4 e compare l'ipotiroidismo manifesto.

Questo processo può verificarsi anche nella forma sieronegativa. L'assenza di anti-TPO e anti-Tg non protegge pertanto il paziente dalla progressiva perdita funzionale della ghiandola^{3,4}.

Diagnosi della tiroidite sieronegativa

La diagnosi di SN-CAT è necessariamente integrata e richiede particolare attenzione, poiché non può basarsi sul tradizionale riscontro degli autoanticorpi.

Nel paziente con sospetto ipotiroidismo devono essere valutati in primo luogo TSH e FT4. Un

aumento del TSH con FT4 normale identifica generalmente un quadro di ipotiroidismo subclinico, mentre un aumento del TSH associato a FT4 ridotto è indicativo di ipotiroidismo primario manifesto.

La sieronegatività deve essere documentata mediante determinazione di anti-TPO e anti-Tg.

Una volta accertata la negatività degli autoanticorpi, l'ecografia tiroidea acquisisce particolare valore. La riduzione diffusa dell'ecogenicità, la disomogeneità del parenchima e la presenza di un pattern pseudonodulare o micronodulare possono supportare la diagnosi di tiroidite cronica^{7,8} (Figura 3).

La combinazione di ipotiroidismo primario persistente, negatività di anti-TPO e anti-Tg e quadro ecografico diffusamente ipoecogeno rappresenta quindi il principale contesto clinico nel quale considerare la diagnosi di SN-CAT³.

L'ecografia, tuttavia, non deve essere interpretata isolatamente: l'ipoecogenicità non è patognomonica e deve essere integrata con il quadro clinico, biochimico e anamnestico.

Diagnosi differenziale

Prima di formulare la diagnosi di tiroidite autoimmune sieronegativa è necessario escludere altre possibili cause di ipotiroidismo primario.

L'anamnesi deve indagare precedenti interventi chirurgici sulla tiroide, terapia radiometabolica, irradiazione della regione cervicale, esposizione a farmaci capaci di alterare la funzione tiroidea e condizioni associate a eccesso o marcata carenza di iodio. Devono inoltre essere considerate, in relazione al contesto clinico, altre forme

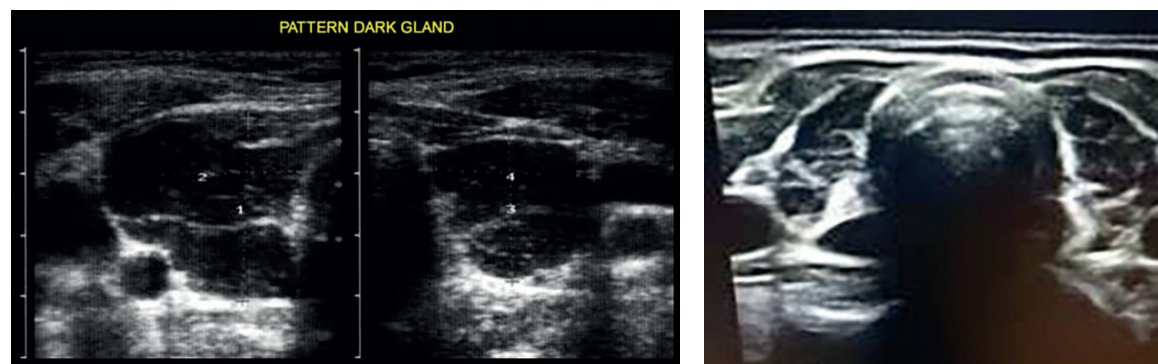


Figura 3. Esempi ecografici di parenchima tiroideo ipoecogeno/disomogeneo e di quadro atrofico.

di tiroidite e le più rare alterazioni congenite o genetiche della funzione tiroidea.

La SN-CAT rappresenta pertanto una diagnosi clinico-strumentale che deve emergere dall'integrazione dei dati e dall'esclusione ragionata delle principali alternative eziologiche.

L'istologia costituisce la dimostrazione più diretta della presenza di tiroidite linfocitaria, ma non è indicato ricorrere alla biopsia o alla chirurgia al solo scopo di confermare una comune tiroidite autoimmune. L'importanza degli studi istopatologici risiede piuttosto nella dimostrazione scientifica che la tiroidite cronica può essere presente anche in assenza degli autoanticorpi convenzionali⁴.

Trattamento e follow-up

Il trattamento deve essere indirizzato alla disfunzione tiroidea e non alla presenza o assenza degli autoanticorpi.

Nei pazienti con ipotiroidismo manifesto, la levotiroxina (LT4) costituisce la terapia sostitutiva di riferimento. Il dosaggio deve essere individualizzato in funzione dell'età, del peso corporeo, della gravità dell'ipotiroidismo, delle comorbidità, dell'eventuale presenza di patologie cardiovascolari e di condizioni fisiologiche particolari.

Nell'ipotiroidismo subclinico la decisione terapeutica deve essere individualizzata considerando il grado di elevazione del TSH, l'età, la sintomatologia, le comorbidità e condizioni quali gravidanza o programmazione della stessa.

Una volta instaurata la terapia, il follow-up è principalmente biochimico e si basa sul TSH, con determinazione dell'FT4 nei contesti clinici nei quali risulti indicata.

La negatività anticorpale non rappresenta pertanto un motivo per differenziare il trattamento sostitutivo rispetto alla forma sieropositiva.

Discussione

La tiroidite cronica autoimmune sieronegativa costituisce un modello particolarmente interessante per comprendere i limiti di una concezione dell'autoimmunità tiroidea basata esclusivamente sulla ricerca degli autoanticorpi.

Anti-TPO e anti-Tg sono marcatori diagnostici estremamente utili, ma la loro assenza non

dimostra necessariamente l'assenza di un processo autoimmune. L'evidenza istopatologica di infiltrazione linfocitaria e tiroidite cronica in pazienti sieronegativi costituisce uno degli argomenti più importanti a sostegno dell'esistenza di questa entità⁴.

Da un punto di vista immunologico, tale osservazione è coerente con la natura della tiroidite di Hashimoto, nella quale la distruzione del parenchima è il risultato dell'interazione tra immunità cellulare e umorale. La citotossicità mediata dai linfociti T, l'alterazione delle popolazioni regolatorie, l'attivazione delle cellule B, la produzione di citochine e l'apoptosi dei tireociti partecipano con peso variabile al processo patologico^{1,2,5}.

La SN-CAT potrebbe quindi rappresentare non una malattia distinta, ma un fenotipo dello spettro della tiroidite autoimmune nel quale la componente umorale sistemica misurabile è meno evidente.

Questo concetto possiede una rilevante implicazione clinica: nel paziente con ipotiroidismo primario persistente, la negatività di anti-TPO e anti-Tg non dovrebbe determinare automaticamente l'esclusione dell'eziologia autoimmune. In tale situazione, l'ecografia e la valutazione complessiva del paziente assumono un ruolo particolarmente importante.

Conclusioni

La tiroidite cronica autoimmune sieronegativa rappresenta una forma riconoscibile dello spettro dell'autoimmunità tiroidea caratterizzata dalla presenza di alterazioni funzionali e morfologiche compatibili con tiroidite cronica in assenza di anti-TPO e anti-Tg circolanti rilevabili. Le evidenze disponibili indicano che il danno tiroideo autoimmune non dipende esclusivamente dalla risposta anticorpale. L'immunità cellulo-mediata, attraverso l'attivazione dei linfociti T, la citotossicità e l'alterazione dei meccanismi regolatori, svolge un ruolo fondamentale nella distruzione del parenchima tiroideo.

Le ragioni della sieronegatività rimangono solo parzialmente definite. Livelli anticorpali inferiori alla soglia analitica, differente equilibrio tra risposta cellulare e umorale, compartimentalizzazione intratiroidica della risposta immune e riconoscimento di antigeni non compresi nei test convenzionali costituiscono possibili spiegazio-

ni, ma nessuna di esse può attualmente essere considerata un meccanismo universale.

Dal punto di vista clinico, la combinazione di ipotiroidismo primario persistente, negatività di anti-TPO e anti-Tg e caratteristiche ecografiche compatibili deve indurre a considerare la possibilità di una tiroidite cronica autoimmune sieronegativa dopo l'esclusione delle principali cause alternative di ipotiroidismo.

La sieronegatività deve pertanto essere interpretata come assenza dei marcatori anticorpali convenzionalmente misurabili e non, necessariamente, come assenza di autoimmunità.

In sintesi

- La tiroidite cronica autoimmune (TCA), o tiroidite di Hashimoto, rappresenta una delle principali cause di ipotiroidismo primario nelle aree a sufficiente apporto iodico.
- La diagnosi è generalmente supportata dalla presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e/o anti-tireoglobulina (anti-Tg). Tuttavia, una quota minoritaria di pazienti presenta caratteristiche cliniche, biochimiche, ecografiche e, quando disponibile, istopatologiche compatibili con tiroidite autoimmune in assenza di autoanticorpi tiroidei circolanti rilevabili.
- Tale condizione viene definita *tiroidite cronica autoimmune sieronegativa* (*serum-negative chronic autoimmune thyroiditis*, SN-CAT).
- La sieronegatività non esclude un'origine autoimmune, poiché il danno tiroideo è il risultato dell'interazione tra immunità cellulo-mediata e umorale.
- In particolare, linfociti T CD4+ e CD8+, alterazioni dell'equilibrio Th17/Treg, cellule B, citochine e meccanismi apoptotici contribuiscono alla progressiva distruzione follicolare.
- La mancata rilevazione degli autoanticorpi convenzionali può essere correlata a livelli inferiori alla soglia analitica, compartimentalizzazione intratiroidea della risposta immune, differente peso della risposta cellulo-mediata o, ipoteticamente, alla presenza di autoanticorpi rivolti contro antigeni non valutati nella pratica clinica.
- In presenza di ipotiroidismo con anti-TPO e anti-Tg negativi, l'ecografia tiroidea assume pertanto particolare rilevanza diagnostica.
- La terapia dell'ipotiroidismo conclamato non differisce da quella delle forme sieropositive ed è basata sulla sostituzione con levotiroxina.
- La SN-CAT deve essere considerata un fenotipo dello spettro dell'autoimmunità tiroidea piuttosto che una condizione distinta dalla tiroidite di Hashimoto.

Bibliografia

- 1) Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, *et al.* Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(6): 101367. doi:10.1016/j.beem.2019.101367.
- 2) Ajan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 2015; 47(10): 702-710. doi:10.1055/s-0035-1548832.
- 3) Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, *et al.* Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(1): 31-36. doi:10.1530/EJE-14-0147.
- 4) Santangelo G, La Mantia E, Cozzolino I, Aliberti L, De Falco M. Serum-negative chronic thyroiditis: an insidious nosographic entity cause of hypothyroidism, goiter and difficult thyroidectomy. *Endocrine* 2025; 90(2): 766-772. doi:10.1007/s12020-025-04361-1.
- 5) Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 2015: 979167. doi:10.1155/2015/979167.
- 6) Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M, *et al.* Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev* 2020; 19(10): 102649. doi:10.1016/j.autrev.2020.102649.
- 7) Schiemann U, Avenhaus W, Konturek JW, Gellner R, Hengst K, Gross M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit* 2003; 9(4): MT13-MT17.
- 8) Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(1): 209-213. doi:10.1210/jcem-72-1-209.