

## Anatomia e fisiologia della tiroide

La tiroide è una struttura specializzata nella produzione, l'immagazzinamento ed il rilascio degli ormoni tiroidei. I precursori degli ormoni tiroidei e gli ormoni stessi sono stati ritrovati in alcuni invertebrati, senza peraltro una funzione nota. Nei protocordati è presente una struttura in grado di produrre ormoni tiroidei, tuttavia, fatto abbastanza curioso, questi ormoni non sembrano avere effetti stimolatori conosciuti. In tutti i vertebrati è presente una tiroide in grado di produrre e secernere ormoni tiroidei. Negli uccelli e nei mammiferi gli ormoni tiroidei regolano il metabolismo e sono necessari per lo sviluppo del corpo e del cervello.

La tiroide, descritta per la prima volta da Galeno, è un organo epiteliale, la cui denominazione, conosciuta nel 1656 da Wharton, è dovuta ai suoi rapporti topografici con la cartilagine tiroide della laringe, che ha la forma di scudo (tyro=scudo; eido=immagine).

La tiroide è una ghiandola endocrina che appare nella terza-quarta settimana di vita embrionaria come un diverticolo entodermico nel pavimento dell'intestino faringeo nell'area indicata come forame cieco. L'abbozzo della tiroide penetra nel sottostante mesoderma e discende anteriormente all'intestino faringeo come un diverticolo bilobato. Durante la migrazione rimane collegata al pavimento dell'intestino anteriore mediante un canale (dotto tireoglosso) che si solidifica e poi scompare. La parte inferiore del dotto può permanere dando origine al lobo piramidale. Residui del dotto possono formare ghiandole tiroidee accessorie o trasformarsi in cisti. Alla settima settimana raggiunge la sua posizione finale di fronte alla trachea, acquistando l'istmo e i due lobi laterali. Dalla quinta tasca faringea o corpo ultimo-branchiale (quarta-quinta settimana) originano alcune cellule di origine neuroectodermica (le cellule C o parafollicolari) che in seguito vengono incorporate all'interno dell'abbozzo tiroideo. La differenziazione embriogenetica della tiroide umana è caratterizzata da tre fasi morfogenetiche: all'iniziale fase precolloidea, che si estende dalla 7° alla 13° settimana, segue, dalla 13° alla 14° settimana, la fase colloidea, per concludersi con la fase follicolare, che inizia dopo la 14° settimana. Peraltro tale sequenza di eventi differenziativi non è uniformemente riconoscibile in tutto l'ambito ghiandolare, osservandosi nei diversi distretti la contemporanea presenza di tutte le diverse fasi maturative. Durante la fase follicolare della istogenesi tiroidea si assiste ad un progressivo dilatarsi del follicolo con sempre più abbondante deposito di colloide, delineandosi la struttura follicolare dell'adulto e, con l'inizio della organizzazione follicolare e dell'accumulo di colloide, compaiono simultaneamente la funzione iodoconcentrante e quella ormonogenetica. La tiroxina (T4) compare in circolo al 78° giorno, ed aumenta, rapidamente e progressivamente, sino alla nascita, osservandosi una correlazione lineare della sua concentrazione con la lunghezza del feto. Il livello della triiodotironina (T3) è basso.

Lo sviluppo ontogenetico dei diversi distretti dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide è fondamentalmente completato dopo il terzo mese di gestazione. La diversificazione maturativa che si verifica durante lo sviluppo ontogenetico indica che le interazioni ipotalamo-ipofisarie sono operanti sin dalle prime fasi dello sviluppo fetale, mentre la tiroide, nella sua iniziale differenziazione morfogenetica, è del tutto autonoma dai sistemi regolatori neuroendocrini centrali. Ed infatti, nell'anencefalia, l'ipofisi anteriore e la tiroide sono normalmente presenti. Per quanto attiene alla ontogenesi della calcitonina è stato dimostrato che al momento

del parto la concentrazione della calcitonina è significativamente più elevata nel sangue ombelicale, suggerendo così l'origine fetale piuttosto che quella placentare. Può ritenersi quindi che alla calcitonina competa un ruolo omeostatico nel bilancio calcio-fosforico e nella formazione del tessuto osseo sia nella vita intrauterina che in quella post-natale.

#### visualizza l'immagine



La tiroide (del peso di circa 20 grammi) è costituita da due lobi ghiandolari (destro e sinistro) connessi da un sottile istmo posto tra il 2° ed il 4° anello tracheale. A volte può essere presente un terzo lobo, il lobo piramidale, a partenza dall'istmo o dalle porzioni mediali dei lobi laterali. Alloggiata nel collo, è contigua posteriormente alla trachea. Anteriormente è in buona parte ricoperta dai muscoli sternoioideo e sternotiroideo. È rivestita da una guaina connettivale che si introflette e forma la guaina del fascio vascolo-nervoso. L'elevata vascolarizzazione della tiroide (5 ml/g/min il flusso ematico) è garantita dalle arterie tiroidee superiori ed inferiori, rami della carotide esterna e della succlavia. Il sistema venoso è costituito dalle vene tiroidee superiori ed inferiori ed è tributario delle vene giugulari interne e succlavia. L'innervazione deriva principalmente dal sistema nervoso autonomo, avendo come funzione principale la regolazione del flusso sanguigno. Il controllo della secrezione da parte del sistema nervoso autonomo e delle catecolamine è sempre stato proposto, ma mai dimostrato. I linfatici della ghiandola confluiscono con gli altri linfatici del collo e del mediastino. Pur essendo secreto nel sistema venoso, una quota del rilascio degli ormoni tiroidei e della maggior parte delle iodoproteine avviene nei linfatici.

L'unità funzionale della tiroide è il follicolo (50-500 μm di diametro). Ognuno di essi è costituito da un singolo strato di cellule epiteliali, i tireociti (o cellule follicolari) che delimitano una cavità centrale (lume follicolare) che contiene la colloide, sostanza gelatinosa costituita essenzialmente da tireoglobulina. I tireociti sintetizzano gli ormoni iodati. Adiacenti ai tireociti, sono presenti cellule di maggiori dimensioni (le cellule parafollicolari o cellule C) che sintetizzano la calcitonina, peptide di 32 aminoacidi scarsamente specie-specifico. Gli ormoni tiroidei hanno un vasto campo d'azione ed interagiscono con quasi tutti i distretti dell'organismo; aumentano il consumo di ossigeno e la produzione di calore, aumentano il metabolismo del colesterolo, aumentano l'assorbimento intestinale dei carboidrati e diminuiscono il glicogeno epatico, aumentano l'attività del sistema simpatico, stimolano il sistema nervoso centrale, stimolano la normale crescita e sviluppo corporeo. La calcitonina esplica il suo effetto ipocalcemizzante ed ipofosforemizzante inibendo sia il riassorbimento osseo per inibizione degli osteoclasti e degli osteociti, e sia il riassorbimento di calcio, fosfati e sodio a livello del tubulo renale.

La principale funzione della tiroide è di produrre i suoi ormoni, T3 e T4, che sono essenziali per la regolazione del metabolismo corporeo. Come per ogni cosa, l'effettiva produzione dipende da tre componenti chiave: 1) adeguata quantità di materia prima, 2) efficienza della macchina e 3) adeguato controllo.

Lo iodio è la materia prima poiché forma il 65% del peso della T4.

#### visualizza l'immagine



Lo iodio ingerito viene assorbito e veicolato nella circolazione come ioduro. Gli ormoni tiroidei sono le uniche sostanze di rilevanza biologica che contengono iodio. In sostanza, alla base della produzione

ormonale da parte della ghiandola tiroide è la sua capacità di intrappolare lo iodio, sintetizzare la tireoglobulina ed immagazzinarla nei follicoli.

La prima fase che la tiroide deve compiere, quindi, è la captazione dello iodio. Esso è presente sia nell' acqua sia negli alimenti. Lo iodio assunto con l' alimentazione viene assorbito sotto forma di ioduro, captato dalla tiroide, depositato nella colloide del lume follicolare.

**visualizza l'immagine**



Le cellule tiroidee estraggono attivamente lo iodio dal plasma e lo concentrano nella ghiandola. L'estrazione dello iodio dal plasma e la sua concentrazione da parte delle cellule tiroidee è un processo attivo di concentrazione contro un gradiente elettrochimico, che implica un dispendio di energia assicurata dal sistema ATPasico Na/K dipendente. Questo è un meccanismo saturabile, energia-dipendente, che produce un aumento di livello di iodio intracellulare da 20 a 40 volte più elevato rispetto al plasma. La capacità della tiroide a concentrare lo iodio è controllata dall'attività di un sodio/iodio symporter (NIS) recentemente identificato, una proteina localizzata sulla membrana del tireocita. Il ruolo del NIS in varie patologie e stati fisiologici associati con alterazioni della funzione tiroidea è attualmente in corso di definizione. Una volta internalizzato nella tiroide lo iodio è ossidato prima di fissarlo ai residui tirosinici della tireoglobulina. Lo ioduro intracellulare migra verso la membrana apicale. Nel frattempo il reticolo endoplasmatico del tireocita sintetizza 2 proteina chiave, la perossidasi (TPO) e la tireoglobulina (Tg). La tireoglobulina è una glicoproteina con peso molecolare di 660 KD che serve come substrato per la iodinazione e la formazione dell' ormone. La TPO è posta a livello della membrana apicale, dove riduce l'  $H_2O_2$ , elevando lo stato di ossidazione dello ioduro attaccando lo iodio ai residui tirosinici nella Tg. L'  $H_2O_2$  è generata dal NADPH e dal calcio.

La secrezione degli ormoni tiroidei dipende soprattutto dalla proteolisi della tireoglobulina, con formazione delle iodotiroinine che sono accoppiate tra loro a formare 3,5,3'-triiodo-L-tironina ( $T_3$ ) e la 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina ( $T_4$ ). Questa reazione di accoppiamento è anch'essa catalizzata dalla perossidasi tiroidea. La tiroide normale produce tutta la  $T_4$  circolante ed all'incirca il 20% di tutta la  $T_3$  circolante. Molta dell'attività biologica degli ormoni tiroidei è dovuta agli effetti della  $T_3$  sulle cellule bersaglio, che ha una grande affinità per il recettore per gli ormoni tiroidei ed è approssimamente da 4 a 10 volte più potente rispetto alla  $T_4$ . Poiché l'80% della  $T_3$  sierica deriva dalla desiodazione della  $T_4$  nei tessuti e poiché il recettore per l'ormone tiroideo lega preferenzialmente la  $T_3$ , la  $T_4$  è considerata un proormone. L' ultima fase dell' ormonosintesi, quindi, la liberazione in circolo di  $T_4$  e di  $T_3$ .

Quando quest' ultime vengono immesse in circolo si legano quasi completamente a proteine vettrici con cui formano complessi proteina-ormoni. Sono due le principali proteine vettrici specifiche con cui circolano la maggior parte degli ormoni attivi: la globulina legante la tiroxina (thyroxine-binding globulin, TBG) e la prealbumina legante la tiroxina (thyroxine-binding prealbumin, TBPA). Fra le due quella più rappresentata ed affine è la TBG. In condizioni fisiologiche, la TBG lega quasi completamente  $T_4$  e  $T_3$ : la piccola frazione non legata (o libera: F=free) è responsabile dell' attività biologica ormonale. Le quote libere dell' ormone (F)

ed FT<sub>3</sub>) hanno uguale concentrazione ematica; l' emivita plasmatica della T<sub>4</sub> è di 4-5 volte superiore a quella della T<sub>3</sub>. La T<sub>3</sub> tuttavia si lega alle cellule bersaglio con maggiore attività (circa 10 volte superiore alla T<sub>4</sub>) ed è pertanto la specie ormonale maggiormente attiva. E' per questo che a livello periferico la T<sub>4</sub> ematica è trasformata in T<sub>3</sub> o in reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>).

Il catabolismo delle iodotirone avviene principalmente ad opera di progressive desiodazioni a livello epatico, dei muscoli scheletrici, cerebrale e renale. Vie metaboliche di minore importanza sono rappresentate dalla deaminazione ossidativa e dalla decarbossilazione. La maggior parte delle azioni degli ormoni tiroidei sono mediate dall'interazione della T<sub>3</sub> con specifici recettori nucleari. I recettori per gli ormoni tiroidei appartengono ad una famiglia di fattori di trascrizione nucleare ormono-responsivi che sono simili per struttura e meccanismo d'azione agli ormoni steroidei. Dopo il legame dell'ormone tiroideo al recettore nucleare, il complesso ormone-recettore si lega ad una regione regolatoria del gene (thyroid-hormone response elements - TRE) ed inizia una serie di eventi che culminano con un aumento della trascrizione del DNA, della traslazione dell'mRNA e della sintesi proteica. Sono stati identificati due geni del recettore per gli ormoni tiroidei, denominati  $\alpha$  e  $\beta$ , e sebbene entrambi i recettori siano altamente omologhi, essi sono codificati da geni su cromosomi separati ed hanno differente affinità per la T<sub>3</sub>. Sono state identificate due varianti per ogni gene: il recettore  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  del T<sub>3</sub> (il secondo, stranamente non lega la T<sub>3</sub>) e i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  della T<sub>3</sub>.

La tiroide è controllata dall'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. L'ipofisi anteriore produce l'ormone stimolante la tiroide (TSH),

**visualizza l'immagine**



una glicoproteina che interagisce con specifici recettori sulle cellule della tiroide e stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei. La sintesi ed il rilascio del TSH da parte dell'ipofisi sono influenzate dagli ormoni tiroidei e dal peptide ipotalamico TRH.

**visualizza l'immagine**



L'attività della tiroide è regolata da un feed-back negativo neuroendocrino, nel quale l'ormone tiroideo interagisce con specifici recettori sui pituitari inibendo la secrezione del TSH e nell'ipotalamo del TRH. Le interazioni lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide mantengono stabile la quantità degli ormoni tiroidei circolanti. Perciò anomalie dei livelli di TSH quasi sempre indicano la presenza di una patologia tiroidea nascosta. Gli effetti del TSH sulla tiroide sono numerosi e complessi. Stimola la proliferazione cellulare ed in più aumenta la sintesi della perossidasi tiroidea, della tireoglobulina e della captazione dello iodio all'interno delle cellule follicolari e la sua incorporazione nella tiroide. Quindi, la sintesi e la liberazione in circolo degli ormoni tiroidei dipendono sia da fattori intrinseci alla ghiandola, come la disponibilità di iodio, sia da fattori ad essa estrinseci, come il feed-back negativo. Quest' ultimo si realizza mediante diversi meccanismi:

1. L' ipotalamo mediante il TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)
2. L' ipofisi mediante l' hTSH (human Thyroid Stimulating Hormone)

### 3. Gli stessi ormoni tiroidei, o meglio, il loro livello ematico.

Il fulcro dell' autoregolazione è la cellula basofila adenoipofisaria, secernente il TSH, su cui agiscono con influenza contrapposta il TRH (stimolazione) e le iodotironine (inibizione). Il TRH, mediatore ipotalamico di controllo su diverse attività pituitarie (stimolazione della produzione del TSH, della prolattina ed anche del GH), è prodotto da diversi neuroni che possono subire l' influenza di altri centri nervosi del diencefalo. Un decremento del tasso ematico degli ormoni tiroidei determina la secrezione di TSH, mediata dal TRH, mentre un incremento, invece, degli ormoni tiroidei in circolo, inibisce la secrezione di TSH. Per quanto riguarda invece i fattori intrinseci alla ghiandola, essi dipendono principalmente dalla concentrazione iodica intratiroidea. Se questa è in difetto c'è una maggiore sensibilità della ghiandola al TSH e, quindi, una maggiore capacità di intrappolare lo iodio plasmatico ed infine una quasi esclusiva produzione di  $T_3$ , che abbiamo visto essere funzionalmente più attivo. In caso di eccesso, al contrario, c'è minore sensibilità della ghiandola al TSH e si può osservare il cosiddetto *effetto Wolff-Chaikoff*, cioè si blocca l' organificazione dell' iodio e di conseguenza la sintesi di ormoni.

Esiste infine un "feed-back" negativo corto esercitato dagli ormoni tiroidei sulla stessa tiroide ("short-loop mechanism").