


**LE SERATE DELL'ORDINE**  
**LA TIROIDE**


**TIROIDE ED AUTOIMMUNITÀ**

Dr.ssa Daniela Cerisara  
 Ospedale "S. Bortolo" – Vicenza  
 U.O. Medicina Nucleare – Centro PET

Vicenza, 29/11/2012 <sup>1</sup>

**Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa), Arch Klin Chir 97:219, 1912.**



"A disorder of the thyroid, which he termed struma lymphomatosa. The thyroid glands of these patients were characterized by diffuse lymphocytic infiltration, fibrosis, parenchymal atrophy, and an eosinophilic change in some of the acinar cells"

**TIROIDITE DI HASHIMOTO**

Dr. H. Hashimoto 2

**Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 76:417, 1956.**

**Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goiter). Lancet 2:820, 1956.**

pazienti affetti da tiroidite linfocitaria hanno autoanticorpi circolanti contro la tireoglobulina e/o i microsomi tiroidei

↓

**TIROIDITE DI HASHIMOTO o TIROIDITE CRONICA (TC): prima malattia umana a patogenesi autoimmune**

3

**MALATTIE AUTOIMMUNI TIROIDEE MAT**

- Morbo di Basedow
- Tiroidite cronica autoimmune: tiroidite Hashimoto tiroidite atrofica

*Prototipo delle malattie autoimmuni organospecifiche*

4

**AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA**

L'autoimmunità tiroidea rappresenta storicamente il primo studio dell'autoimmunità endocrina organo-specifica.

Per la sua frequenza relativamente alta e per la facile accessibilità dell'organo è quella meglio conosciuta nei suoi diversi aspetti immunopatologici, umorali e cellulari.

Il reperto sierologico caratteristico dell'autoimmunità tiroidea è costituito dalla presenza nel siero dei pazienti di autoanticorpi (AbTPO, Ab TG, TRAb) .

5

**TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI**

- Elevata frequenza nella popolazione generale
- Netta predominanza per il sesso femminile ( fino ad un rapporto F/M 20:4 nei pazienti adulti)
- Rara nel bambino e nell'adolescente
- Incidenza in incremento negli ultimi 50aa ( da profilassi iodica?)
- Frequenza all' autopsia: TC focale F 40-45% M 20%  
TC severa F 5-15% M 1-5%

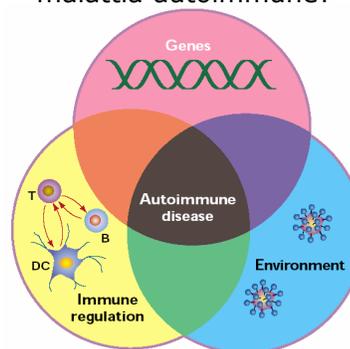
6

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

- Ipotiroidismo spontaneo ( clinico o subclinico):  
nel 9.5 % dei casi  
aumenta con l'età  
F : 4 - 21% > 60aa  
M: 3 - 16% > 60 aa  
rapporto F/M : 7/1
- Prevalenza anticorpi antitiroidei ( in diverse etnie)  
aumenta con l'età  
F 12-26%  
M 3-15%  
rapporto F/M : 1.8-5.1/1
- Stretta correlazione tra presenza autoanticorpi  
anti-tiroidei e quadro ecografico di TC

7

Che cosa ci vuole per lo sviluppo di una malattia autoimmune?



Nature Immunology (9): 759-761 (2001)

8

## TIREOPATIE AUTOIMMUNI

### Fattori genetici

- Tendenza della patologia ad aggregarsi nell'ambito di alcune famiglie
- Anticorpi anti-tiroide riscontrati in circa il 50% dei parenti di primo grado dei pazienti con Tiroidite di Hashimoto o Morbo di Basedow: circa il 33% svilupperà una tireopatia autoimmune
- Gemelli monozigoti affetti da tiroidite di Hashimoto e/o Morbo di Basedow.
- Associazione significativa tra tiroidite di Hashimoto e alcuni geni di suscettibilità' (HLA-DR3, DR4, DR5 e il CTLA-4)
- Tiroidite di Hashimoto più frequente in soggetti affetti da sindrome di Down o con disgenesia gonadica ( Turner ): altri geni coinvolti nella patogenesi di queste malattie?

9

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### Geni di suscettibilità

- Immunomodificanti  
HLA-DR3, DR4, DR5  
CTLA-4 : gene regolatore negativo delle cellule T
- Tiroide-specifici  
recettore del TSH  
tireoglobulina

10

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### Fattori esogeni

- Infezioni (HCV, rosolia congenita)
- Radiazioni
- Iodio
- Fumo
- Stress
- Gravidanza
- Farmaci

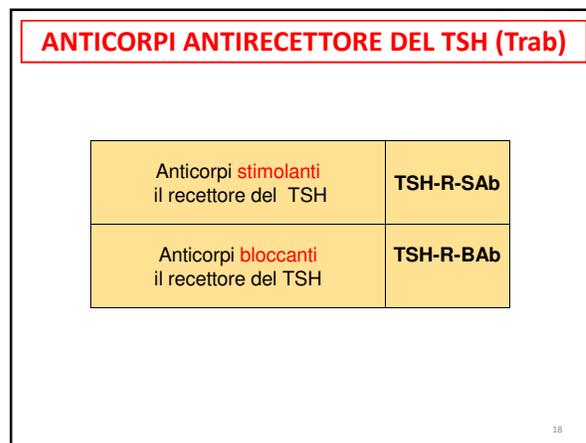
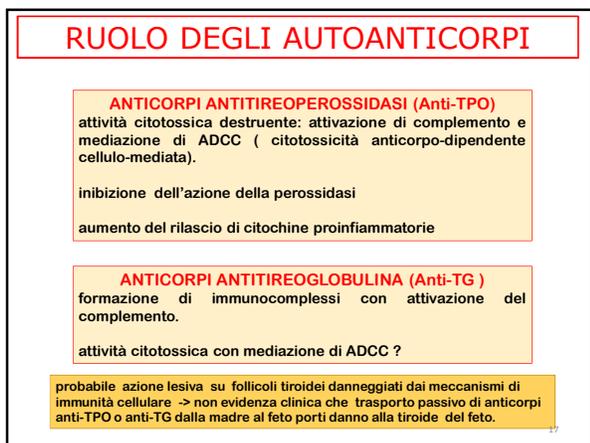
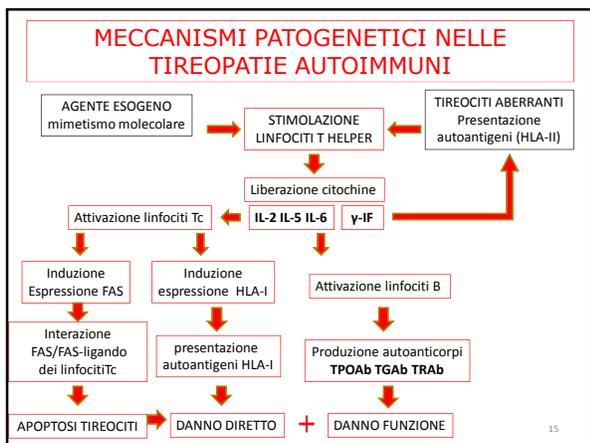
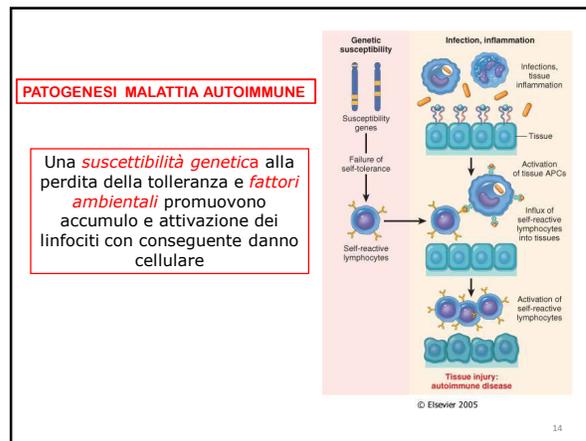
11

## AUTOIMMUNITA'

*risposta immune adattativa (non innata ma acquisita) che si sviluppa in risposta a un antigene del self erroneamente riconosciuto come non-self*

- e' patologica proprio perche' si sviluppa verso un antigene proprio, non perche' segue vie diverse dalla risposta immunitaria fisiologica
- la presenza di una reazione di auto-immunità implica la perdita della tolleranza, cioè una alterazione dei meccanismi della tolleranza immunologica agli autoantigeni

12



## RUOLO DEGLI AUTOANTICORPI

### ANTICORPI STIMOLANTI IL RECETTORE DEL TSH (TSH-R-SAb- TSAb )

- hanno attività stimolante la funzione tiroidea
- sono responsabili dell'ipertiroidismo nel morbo di Basedow e in rari casi di tiroidite di Hashimoto con tireotossicosi di breve durata ( Hashitossicosi ) .
- il passaggio transplacentare di TSAb materni può provocare ipertiroidismo del feto o nel neonato di madri basedowiane.

19

## RUOLO DEGLI AUTOANTICORPI

### ANTICORPI BLOCCANTI IL RECETTORE DEL TSH (TSH-R-Bab )

- Ruolo patogenetico nella TC
- Bloccano il recettore del TSH-> inibizione funzione e trofismo della tiroide
- il passaggio transplacentare di TSH R-BAb materni può bloccare transitoriamente la funzione della tiroide nel neonato di madri con TC.

20

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### anatomia patologica

Quadro infiammatorio con infiltrato focale o diffuso di linfociti T, B e plasmacellule e gradi variabili di fibrosi e di distruzione dell'epitelio follicolare

- FORMA FOCALE : tiroide di volume normale
- FORMA DIFFUSA : con o senza gozzo

21

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### anatomia patologica

#### FORMA IPERCELLULARE

##### OSSIFILA

prevalente nell'adulto  
spesso con gozzo  
intensa diffusa infiltrazione di linfociti, plasmacellule, macrofagi  
follicoli linfatici e centri germinativi  
cellule oncocitarie (o di Hurtle)  
fibrosi

##### NON - OSSIFILA

prevalente nel bambino /adolescente  
meno intensi fenomeni infiltrativi  
rare cellule oncocitarie

Tendenza alla rigenerazione delle cellule del follicolo tiroideo

22

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### anatomia patologica

#### FORMA FIBROSA

Prevalente fibrosi  
Scarsa infiltrazione cellulare( plasmacellule)  
Spesso con atrofia ghiandolare  
Prevalente nell'adulto  
Rara nel bambino

Scarsa tendenza alla rigenerazione delle cellule del follicolo tiroideo

23

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

### anatomia patologica

#### TIROIDITE POST-PARTUM TIROIDITE SILENTE

quadro simile alla TC  
frequenti fenomeni di distruzione follicoli tiroidei  
frequente diffusa infiltrazione linfocitaria  
rara la metaplasia ossifila  
rara la fibrosi

24

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### ESORDIO

- Gozzo tipico specie nelle forme ipercellulari (2-3vv) asintomatico o con fastidio locale riscontro casuale (frequente) anche nel bambino e adolescente non segni di infiltrazione organi circostanti (linfoma, ca tiroideo?)
- Ipotiroidismo clinico (10%) o funzione normale
- Tireotossicosi transitoria
- Scoperta casuale (test per altre cause)
- Oftalmopatia tireopatica (TAO)

25

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### CLINICA

#### SINTOMI

- Ipotiroidismo sfumato
- Ipotiroidismo franco (variante atrofica)
- Hashitossicosi (rara)
- Aumento rapido del gozzo (raro, nell'anziano, sospetto di linfoma)

#### SEGNI

- Tiroide aumentata di volume consistenza (talora durezza), a superf. irregolare, non dolente.
- Tiroide ridotta di dimensioni, non palpabile (variante atrofica)

26

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

VOLUME TIROIDEO	FUNZIONE TIROIDEA
Aumentato (gozzo)	Ipotiroidismo clinico Ipotiroidismo subclinico Normale funzione Ipertiroidismo transitorio
Normale	Ipotiroidismo clinico Ipotiroidismo subclinico Normale funzione Ipertiroidismo transitorio
Ridotto	Ipotiroidismo clinico Ipotiroidismo subclinico Normale funzione Ipertiroidismo transitorio

27

## TIROIDITI CRONICHE AUTOIMMUNI

PATOLOGIA	GOZZO	FUNZIONE TIROIDEA
Tiroidite focale	assente	normale/ipotiroidismo subclinico
Tiroidite cronica autoimmune	assente/presente	normale/tireotossicosi/ipotiroidismo
Tiroidite atrofica (mixedema idiopatico)	assente	ipotiroidismo
Tiroidite silente	assente/presente	tireotossicosi/ipotiroidismo
Tiroidite post-partum	assente/presente	tireotossicosi/ipotiroidismo

28

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### DIAGNOSI

Profilo tiroideo: FT4 TSH  
Autoanticorpi: AbTPO AbTG  
Ecografia tiroidea  
FNA (nei casi dubbi)

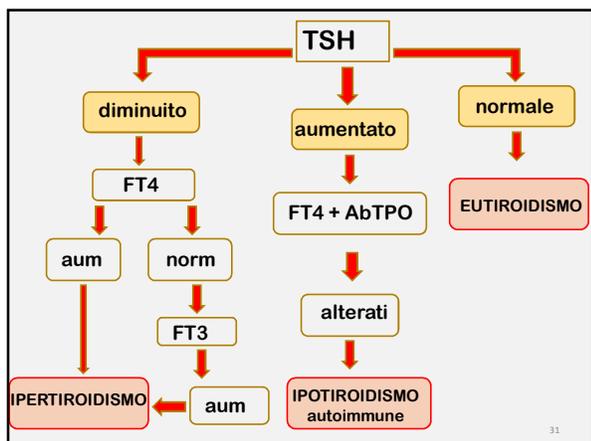
29

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### DIAGNOSI DI LABORATORIO

DIAGNOSI	TSH	FT4
Ipotiroidismo clinico	> 10 mUI/L	ridotto
Ipotiroidismo subclinico	3.7-10 mUI/L	normale
Eutiroidismo	normale	normale
Ipertiroidismo transitorio	< 0.4 mUI/L	aumentato

30



### TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

#### DIAGNOSI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTITIREOGLOBULINA ( anti-Tg)  
ANTICORPI ANTITIREOPEROSSIDASI (anti-TPO)  
ELISA, **RIA**

ANTICORPI RECETTORE DEL TSH (TRAb)  
**RIA** e/o metodica radiorecettoriale

### TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

#### DIAGNOSI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTITIREOGLOBULINA ( anti-Tg)  
ANTICORPI ANTITIREOPEROSSIDASI (anti-TPO)

Sensibilità diagnostica di TGA e TPO

- > AbTPO/ AbTg : presenti nel 90-95% dei casi di TC  
titolo elevato nel 30-40%  
titolo medio-basso nel 60-70%
- > AbTPO: nel 90% AbTg: nel 60%
- > Prevalente positività AbTPO ( soli o associati a positività AbTg)
- > Meno frequente sola positività AbTg( 63%)  
-> se AbTPO pos: NO dosaggio AbTg  
se AbTPO neg: utile dosaggio AbTg
- > AbTPO/ AbTg negativi nel 7% dei casi di TC (-> diagnosi su base ecografica e funzionale )

### TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

#### DIAGNOSI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTITIREOGLOBULINA ( anti-Tg)  
ANTICORPI ANTITIREOPEROSSIDASI (anti-TPO)

AbTPO/ AbTg : presenti nel 90-95% dei casi di TC  
titolo elevato nel 30-40%  
titolo medio-basso nel 60-70%

AbTPO: nel 90% AbTg: nel 60%

Prevalente positività AbTPO ( soli o associati a positività AbTg)

Meno frequente sola positività AbTg( 63%)  
-> se AbTPO pos: NO dosaggio AbTg  
se AbTPO neg: utile dosaggio AbTg

AbTPO/ AbTg negativi nel 7% dei casi di TC (-> diagnosi su base ecografica e funzionale )

AbTPO : a basso titolo anche in soggetti sani (10%) e in tireopatie non autoimmuni

*Nessun ruolo nel monitoraggio delle tireopatie autoimmuni*

### TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

#### DIAGNOSI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTIRECETTORE DEL TSH (TRAb)

Prevalence of positive anti-TPO by passive agglutination (PA) and RIA in autoimmune and nonautoimmune thyroid disease and normal controls

From Mariotti et al 1990, 1994

### TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

#### DIAGNOSI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTIRECETTORE DEL TSH (TRAb)

Possono essere presenti nei pz con TC ( azione bloccante il recettore del TSH )

Presenti nel 10-20% dei pz con ipotiroidismo marcato

Utile dosaggio dei TRAb se franco ipotiroidismo (con TSH > 10 mUI/L) specie in donne in età fertile-> rischio di ipotiroidismo neonatale transitorio!

Metodiche particolari biologiche , riservate solo a laboratori di ricerca, vengono effettuate per discriminare nell'ambito degli anticorpi antirecettore del TSH quelli di tipo stimolante da quelli di tipo inibente.

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### ECOGRAFIA

- L'ECT da sola non è sufficiente ma ha ruolo rilevante, insieme alla clinica e al laboratorio, per diagnosi di TC
- Da eseguire sempre in casi con sospetta TC o positività autoanticorpi antitiroide
- L'ECT è indispensabile per ricerca di noduli tiroidei "sospetti" da sottoporre a FNA (K tiroideo in circa il 30% di noduli solitari freddi in pp con TC)
- Il k papillare sclerosante, caratterizzato dalla invasione di un intero lobo o di tutta la ghiandola, può mimare una TC, così come alcuni linfomi; l'ECT è utile per stabilire quali pp sottoporre a FNA

37

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### QUADRO ECOGRAFICO

- Volume normale, ridotto, aumentato
- Ipoeogenicità (infiltrazione linfocitaria) focale (aspetto "tarlato") diffusa spesso irregolare (pseudonoduli)
- Tralci fibrosi iperecogeni (nell' Hashimoto)
- Vascolarizzazione; talora lieve o moderato aumento (flogosi e aumento del TSH)

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

39

### The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid diseases

*Pedersen OM et al. Thyroid 2000; 10: 251-259*

Ultrasonography (US) may demonstrate a diffuse reduction in thyroid echogenicity (low-amplitude echoes) in autoimmune thyroid disease (AITD), which includes chronic lymphocytic thyroiditis and Graves' disease, as well as in subacute thyroiditis. The reported occurrence of this finding in AITD varies from 19% to 95%. To assess the validity of diffuse reduction in thyroid echogenicity as a predictor of AITD, 3,077 patients referred for US of the thyroid were examined prospectively with regard to reduced versus normal thyroid echogenicity. The most frequent reasons for referral were goiter, thyroid dysfunction, neck discomfort, and/or difficulty in swallowing. Ultrasonography demonstrated diffuse reduction in thyroid echogenicity in 485 patients. Of these, 452 patients had available records of fine-needle aspiration biopsy (FNAB), and were included in the study. From the remaining patients, with normal thyroid echogenicity, 100 consecutive patients were selected as controls. In 411 of the 452 study patients (90.9%) there was at least one...

The corresponding positive and negative predictive values of reduced thyroid echogenicity as an indicator of AITD were 399 of 452 (88.3% [95% CI, 85% to 91%]), and 93 of 100 (93.0% [95% CI, 88% to 98%]), respectively. Thus, diffuse reduction in thyroid echogenicity was a valid predictor of AITD.

40

### Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects.

*Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid. 2002 Aug;12(8):725-31.*

Autoimmune thyroiditis is mirrored by a hypoechoic ultrasound pattern. We determined diagnostic precision of thyroid sonography compared to that of anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) concentration. Ambulatory patients with unknown thyroid status (n = 451; 407 female, ages 44 +/- 16 years; 45 male, ages 50 +/- 14 years) excluding those with suspected hyperthyroidism or on drugs known to cause hypothyroidism were recruited consecutively. Subjects were recruited from a specialized thyroid outpatient unit with higher frequencies of thyroid disorders than in the general population. Before determination of thyroid...

SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ, VALORI PREDITTIVI POSITIVI E NEGATIVI DELL'ASPETTO ECOGRAFICO PER LA DIAGNOSI DI TC, INDIPENDENTEMENTE DALLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA (da RABER W. Modificata)		
	Ipoecogenicità lieve/intensa	Ipoecogenicità intensa
Sensibilità	84%	56%
Specificità	82%	96%
Valore predittivo positivo	87%	95%
Valore predittivo negativo	78%	61%

41

### Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects.

*Rago I et al. J Endocrinol Invest 2001 Nov;24(10):763-9*

In order to establish its usefulness for the diagnosis and follow-up of thyroid autoimmune diseases, thyroid ultrasonography together with free T4 (FT4), free T3 (FT3), TSH, antibodies (Tg Ab) and thyroperoxidase antibodies (TPO Ab) were performed and re-evaluated during a 3-yr follow-up in 482 apparently healthy subjects living in a borderline iodine sufficient urban area. Thyroid dysfunction was...

In conclusion:

- 1) L'ecografia tiroidea è un utile strumento per individuare la malattia autoimmune in soggetti apparentemente sani
- 2) l'ipoecogenicità della tiroide all'ecografia è un forte predittore di una disfunzione attuale o futura, maggiore della presenza di autoanticorpi nel siero:  
Ab+/normoeogenicità-> NO disfunzione  
Ab+/ipoecogenicità-> disfunzione

predicted by a hypoechoic pattern at thyroid ultrasound than by the occurrence of serum thyroid autoantibodies.

42

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### DIAGNOSI

TSH	AbTPO AbTG	QUADRO ECOGRAFICO
aumentato	+	+
aumentato	+	-
aumentato	-	+
nei limiti	+	+



ALMENO 2 CRITERI= DIAGNOSI DI CERTEZZA

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### SCINTIGRAFIA ?

Non esame routinario nella TC ( TSH norm o aum)

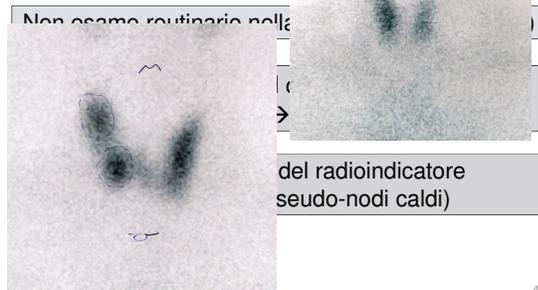
Se TSH soppresso, nel caso di nodulo singolo o GMN → FNA?

Disomogenea fissazione del radioindicatore  
Noduli iperfunzionanti (pseudo-nodi caldi)

44

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### SCINTIG



45

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### TERAPIA

terapia sostitutiva con L-T4 ( cps, soluzione orale)

- obbligatoria: ipotiroidismo franco  
TSH > 10 mUI/L
- consigliabile: TSH tra 4-10 mUI/L  
se gozzo  
se segni clinici da ipotiroidismo
- non necessaria : TSH norm o lievemente aumentato  
gozzo assente

46

## TERAPIA SOSTITUTIVA CON LEVOTIROXINA

### ➤ ASSUNZIONE DELLA LEVOTIROXINA:

- formulazione orale (comprese o soluzione orale)
- per os, in dose unica al mattino, a digiuno, 30' prima della colazione.

### ➤ ASSORBIMENTO DELLA TIROXINA

- dopo una fase di dissoluzione nel comparto gastrointestinale (cpr)
- sede di assorbimento: duodeno, digiuno e tratto prossimale dell'ileo
- assorbimento massimo durante la prima ora

47

## TERAPIA SOSTITUTIVA CON LEVOTIROXINA

### INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DELLA L-TIROXINA

#### Cibo

Alcuni alimenti particolari (fibre, semi di soia, noci)

#### Farmaci:

sali di ferro (Fe-solfato, Fe-gluconato)  
sali di calcio  
sucralfato  
inibitori della pompa protonica  
idrossido di alluminio  
colestiramina  
charcoal attivato  
raloxifene

#### Situazioni patologiche :

Sindrome dell'intestino corto  
Morbo celiaco  
Enterite regionale  
Malattie pancreatiche  
Epatopatie croniche  
Giardiasi intestinale  
Intolleranza al lattosio  
Infezione da H. pylori

48



## SUPPLEMENTAZIONE CON SELENIO Seleniometionina (SeMe)

Diversi studi hanno dimostrato i benefici della supplementazione con selenio nel trattamento delle tiroiditi autoimmuni con riduzione dei fenomeni autoimmuni (riduzione del titolo degli autoanticorpi e della ipocogenicità) (Nacamulli et al Clin Endocrinol Oxf 2009)

Nella Oftalmopatia Basedowiana il selenio migliora la qualità di vita, riduce il coinvolgimento oculare della malattia e rallenta la progressione della malattia (Maccocci C et al N Engl J Med 2011)

55

## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

### STORIA NATURALE

- Progressione dall'eutiroidismo o dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato :  
frequente ( 2.5% entro 1 anno)  
con un periodo di latenza variabile ( anche anni)  
maggiore nei maschi  
nelle donne aumenta dopo i 45 aa  
proporzionale alla concentrazione sierica del TSH e alla ipocogenicità della ghiandola  
maggiore nei pz con elevato titolo di anticorpi antitiroide
- Evoluzione dall'ipo all'ipertiroidismo (RARO) (per prevalenza dei TSH-R Ab stimolanti sui bloccanti ?)

56

## FREQUENZA DEGLI ANTICORPI ANTI-TIROIDE NEI SOGGETTI A RISCHIO DI TC

Popolazione	Anticorpi anti-tiroide
Familiari di soggetti con malattie autoimmuni tiroidee	50%
Pazienti con malattie autoimmuni organo-specifiche	
Pazienti con malattie autoimmuni intermedie	20-40%
Pazienti con malattie autoimmuni non-organo specifiche	10-20%
Pazienti con anomalie cromosomiche (s. di Turner, s. di Down)	16-50%
Pazienti con orticaria cronica o angioedema	10-15%
Pazienti con depressione endogena	20-30%
Pazienti con HCV che intraprendono terapia con IFN o granulocchine	2-48%
Pazienti con policistosi ovarica	20%
Soggetti apparentemente sani della popolazione	F 12% e M 2%

57

## ALTRI AUTOANTICORPI NELLE TIROIDITI CRONICHE (17-25%)

Anticorpi	Percentuale
Anti-cellule parietali gastriche (PCA)	30%
Anti-insula pancreatica (ICA-GADA)	5-10%
Anti-transglutaminasi (tTGabs)	5%
Anti-surrene	1-2%
Anti-fattore intrinseco	1%
Anti-nucleo (ANA)	10-20%
Anti-antigeni nucleoestraibili (ENA)	1-2%
Fattori reumatoidi	1-5%
Anti-mitocondrio (AMA)	1-2%
Anti-fosfolipidi	0-10%

TC+ ALTRA MALATTIA AUTOIMMUNE  
-> SINDROME PLURIENDOCRINA AUTOIMMUNE (SPA)

58

## Definizione di Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS)

*Is the coexistence of  
Multiple Autoimmune Glandular Diseases  
in a patient*

Neufeld and Blizzard (1980)

59

## CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI PLURIENDOCRINE AUTOIMMUNI (APS)

(Neufeld 1980)

<b>APS 1</b>	Candidiasi cronica, ipoparatiroidismo, morbo di Addison (almeno 2)
<b>APS 2</b>	morbo di Addison( sempre presente)+ malattie autoimmuni della tiroide ( MAT) e/o diabete mellito di tipo 1(DM-1)
<b>APS 3</b>	MAT+ altre malattie autoimmuni (escluso Addison) 3a : MAT+DM-1 3b : MAT+ gastrite cronica con o senza anemia pernicioza 3b : MAT+ vitiligo, alopecia o miastenia gravis
<b>APS 4</b>	Due o più malattie autoimmuni che non rientrano nelle prime tre

60

**LIMITI DELLA CLASSIFICAZIONE DI NEUFELD**

- Rispetto alla classificazione proposta da Neufeld , il numero delle malattie autoimmuni riconosciute negli ultimi tre decenni è notevolmente aumentato ( circa 80) e di conseguenza le loro combinazioni sono diventate più complesse
- Il termine APS è storicamente utilizzato ma non è completamente appropriato in quanto definisce solo l'associazione tra due o più malattie autoimmuni endocrine, ma viene usato anche per indicare l'associazione tra malattie autoimmuni endocrine e non endocrine o l'associazione di malattie autoimmuni non endocrine

**➔ SINDROME AUTOIMMUNE MULTIPLA o MULTIPLE AUTOIMMUNE SYNDROME (MAS)**

Betterle C, Presotto F. *Sindrome autoimmune multipla di Tipo 3: una galassia in espansione* Endocrinologo 2009, 10: 132-42. 61

**STORIA NATURALE DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI**

**FASE POTENZIALE**

predisposizione genetica  
autoanticorpi circolanti  
NON alterazioni funzionali o istopatologiche dell'organo bersaglio

**FASE SUBCLINICA O LATENTE**

predisposizione genetica  
autoanticorpi circolanti  
disfunzione subclinica  
alterazioni istopatologiche dell'organo bersaglio

**FASE CLINICA**

predisposizione genetica  
autoanticorpi circolanti  
grave alterazione funzionale e istopatologica dell'organo bersaglio  
-> segni e sintomi di malattia

Betterle C, Presotto F. *Sindrome autoimmune multipla di Tipo 3: una galassia in espansione* Endocrinologo 2009, 10: 132-42. 62

**SINDROME AUTOIMMUNE MULTIPLA o MULTIPLE AUTOIMMUNE SYNDROME (MAS)**

- ❖ DUE O PIU' MALATTIE AUTOIMMUNI CLINICHE ( *MAS CLINICA* )
- ❖ UNA MALATTIA AUTOIMMUNE CLINICA+ UNA MALATTIA AUTOIMMUNE SUBCLINICA
- ❖ UNA MALATTIA AUTOIMMUNE CLINICA + UNA MALATTIA AUTOIMMUNE POTENZIALE
- ❖ DUE MALATTIE AUTOIMMUNI SUCLINICHE ( *MAS LATENTE* )
- ❖ UNA MALATTIA AUTOIMMUNE SUBCLINICA + UNA MALATTIA AUTOIMMUNE POTENZIALE
- ❖ DUE MALATTIE AUTOIMMUNI POTENZIALI ( *MAS POTENZIALE* )

63

**APS ( MAS)- 1 o APECED**  
*Autoimmune-Poly-Endocrine-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy*

**Candidiasi cronica**  
**Ipparatiroidismo cronico**  
**Morbo di Addison**  
*( almeno due )*

64

**APS(MAS)- 1 o APECED**  
*Autoimmune-Poly-Endocrine-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy*

**Candidiasi cronica**  
**Ipparatiroidismo cronico**  
**Morbo di Addison**  
*( almeno due )*

**+**

altre malattie autoimmuni e non-autoimmuni

65

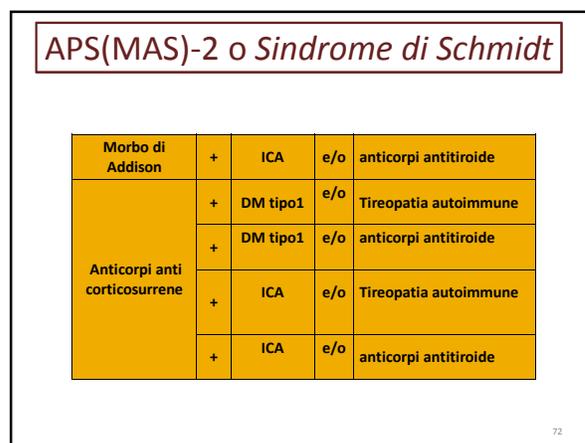
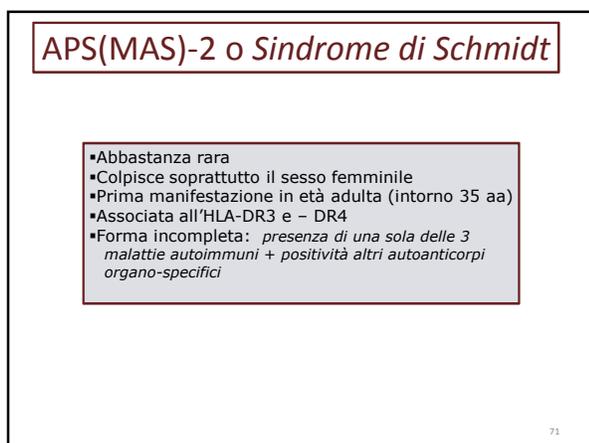
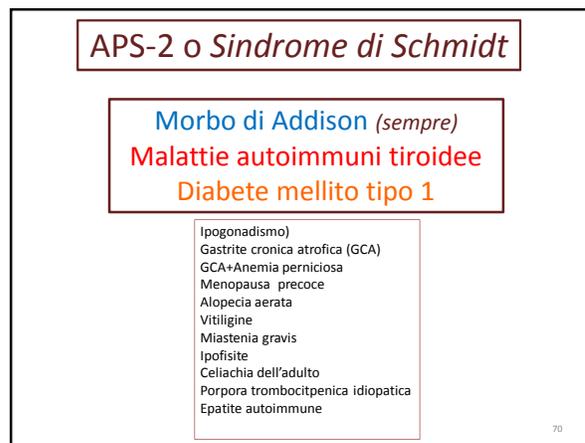
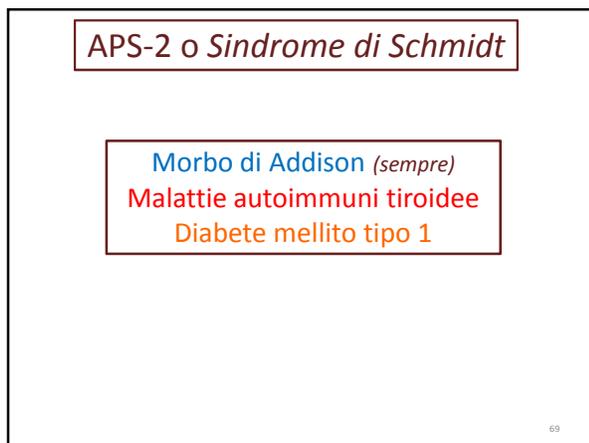
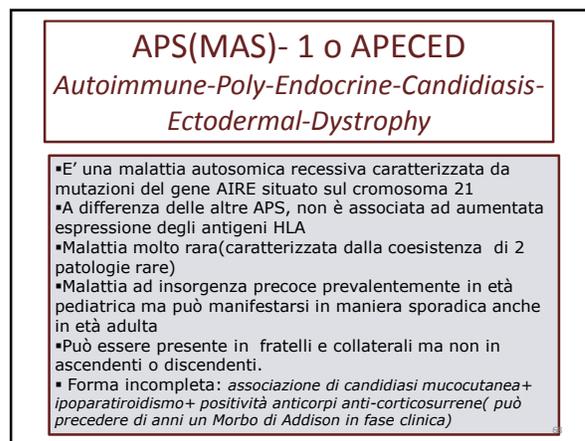
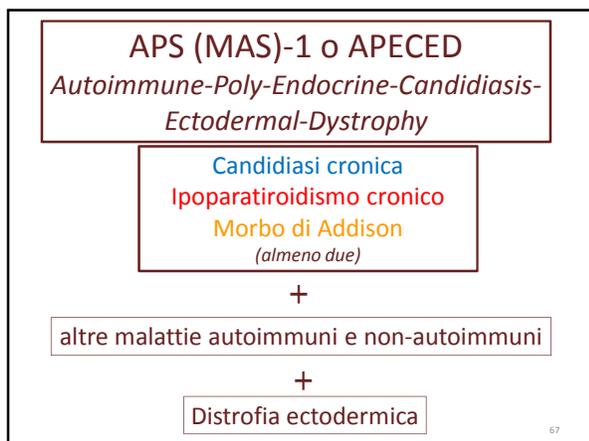
**APS(MAS) 1 o APECED**  
*Autoimmune-Poly-Endocrine-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy*

**Candidiasi cronica**  
**Ipparatiroidismo cronico**  
**Morbo di Addison**  
*( almeno due )*

Diabete mellito tipo 1  
Tireopatie autoimmuni  
Ipogonadismo ( menopausa precoce)  
Gastrite autoimmune  
Anemia perniciosa  
Alopecia  
Vitiligine  
Epatite autoimmune

Calcolosi della colecisti  
Neoplasie,  
Calcificazioni timpaniche

66



### APS(MAS)-3

**Malattie autoimmuni tiroidee(MAT)**

+

**Altre malattie autoimmuni (escluso Addison)**

**3a : MAT+ DM-1**

**3b : MAT+ gastrite cronica con o senza anemia perniciose**

**3c : MAT+ vitiligo, alopecia o miastenia gravis**

73

### APS(MAS) -3

- E' la più comune tra le sindromi poliendocrine autoimmuni.
- Frequente in più membri della stessa famiglia.
- Possibile associazione delle MAT anche con altre malattie autoimmuni non organo specifiche (LES)e/o intermedie -> NUOVA CLASSIFICAZIONE IN 4 SOTTOGRUPPI ( Betterle)
- Forma incompleta ( frequente ) *sia in fase latente che in fase subclinica*

74

### SINDROME AUTOIMMUNE MULTIPLA TIPO 3 MAS-3

TIROIDITE CRONICA		MALATTIA DI BASEDOW	
+		+	
Diabete mellito tipo 1 Ipogonadismo ipergonad Adenopofisite linfocitaria Neuroipofisite Ipoparatiroidismo cronico	Gastrite autoimmune Anemia perniciose Malattia celiaca Epatite autoimmune Cirrosi biliare primaria Colangite sclerosante	Vitiligo Alopecia Orticaria cr idiopatica Pemfigo Miastenia gr Sclerosi M. Sindr di stiff-man Plaistrinopenia autoim	LES AR Sclerodermia S.Sjogren S da antifosfolipidi Sclerodermia Vasculiti?
malattie autoimmuni endocrine	malattie autoimmuni apparato gastrointestinale	malattie autoimmuni cute s nervoso s emopoietico	collagenopatie, mal reumatiche, Vasculiti
3A	3B	3C	3D

75

### MAT e MAS-3

- Le MAT sono le malattie autoimmuni più frequenti in assoluto (frequenza pari al 7-8%)
- i pz con MAT presentano una significativa associazione con altre malattie autoimmuni cliniche ( 10-15%) ma anche potenziali o latenti (10-15%)
- nelle altre malattie autoimmuni endocrine come pure nelle malattie autoimmuni del tratto gastrointestinale, della cute, del SN e del connettivo le MAT costituiscono le malattie più frequentemente associate

→ la MAS tipo3 è quella più frequente in assoluto essendo identificabile nell'1-3% della popolazione generale.

76

### APS(MAS) -3 A incompleta

Tireopatia autoimmune	+	ICA
	+	AB antiipofisi anteriore
	+	AB anticellule secernenti vasopressina
	+	AB anti cellule steroideo secernenti

77

### APS(MAS) -3 A incompleta

Anticorpi anti tiroide	+	Diabete mellito 1
	+	ICA
	+	Diabete insipido centrale
	+	AB anticellule secernenti vasopressina
	+	Ipofisite anteriore
	+	AB antiipofisi
	+	Menopausa precoce
	+	AB anti cellule steroideo secernenti

78



## PUNTI CHIAVE

- ogni malattia autoimmune può avere una privilegiata associazione con altre malattie autoimmuni organo e non-organo specifiche nell'ambito di una MAS.
- i quattro tipi principali di MAS possono essere riconosciuti sulla base della associazione preferenziale delle malattie autoimmuni.
- nei pazienti con una malattia autoimmune clinica uno *screening degli autoanticorpi* può identificare quelli con una MAS potenziale o subclinica

85