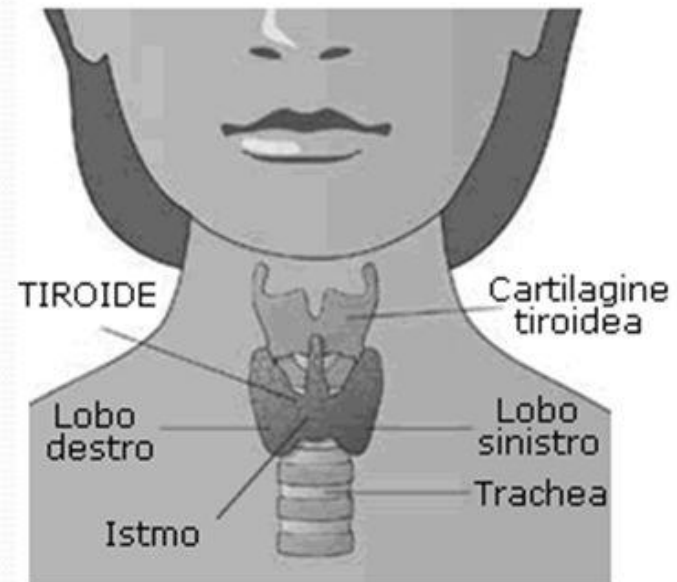


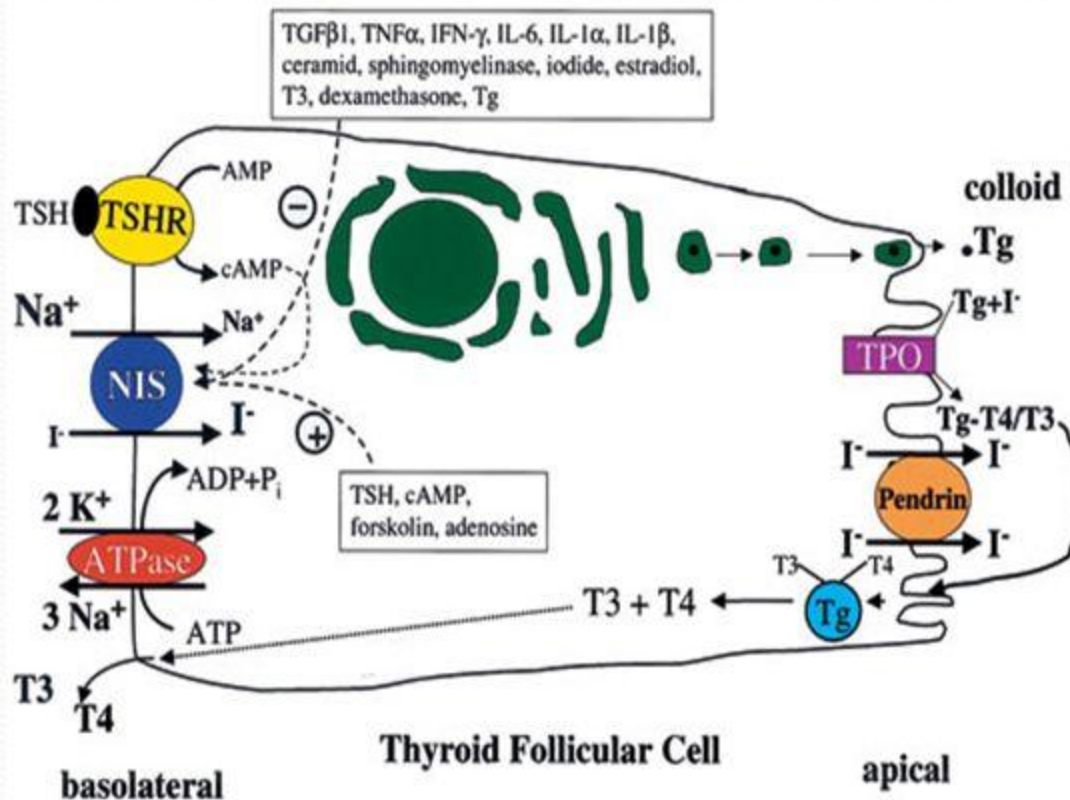
Le tireopatie rappresentano la malattia endocrina più frequente, soprattutto nel sesso femminile.

E' stato stimato che *in Italia circa il 50% della popolazione apparentemente sana presenti dei noduli tiroidei:*

- il 15% un gozzo palpabile;
- il 10% alterazioni funzionali;
- il 5% iper- o ipotiroidismo sintomatici.



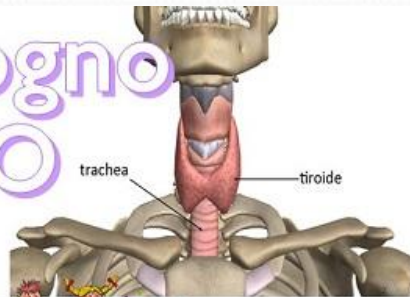
I **tireociti** sono cellule differenziate che presentano una spiccata polarizzazione morfologica che permette loro di assolvere alle attività complesse di captazione dello iodio, sintesi e secrezione ormonale.



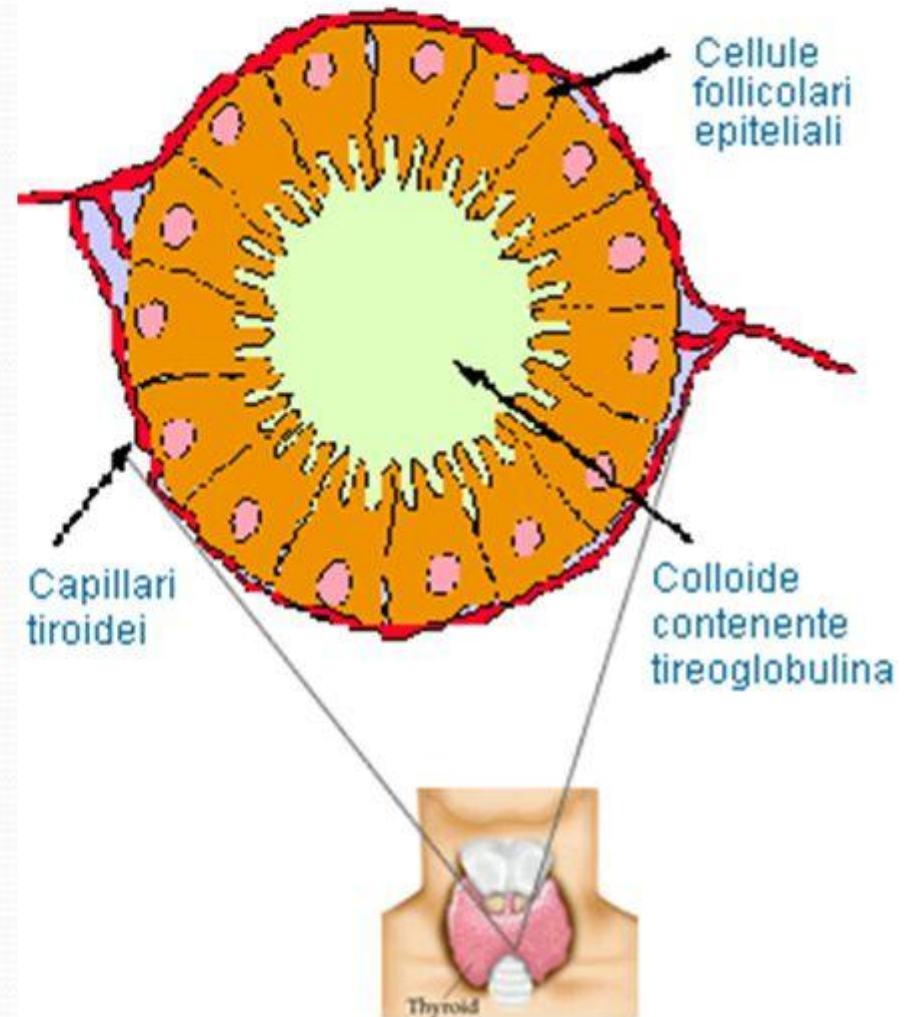
La funzione principale della tiroide è la sintesi e l'immagazzinamento degli ormoni tiroidei (OT).

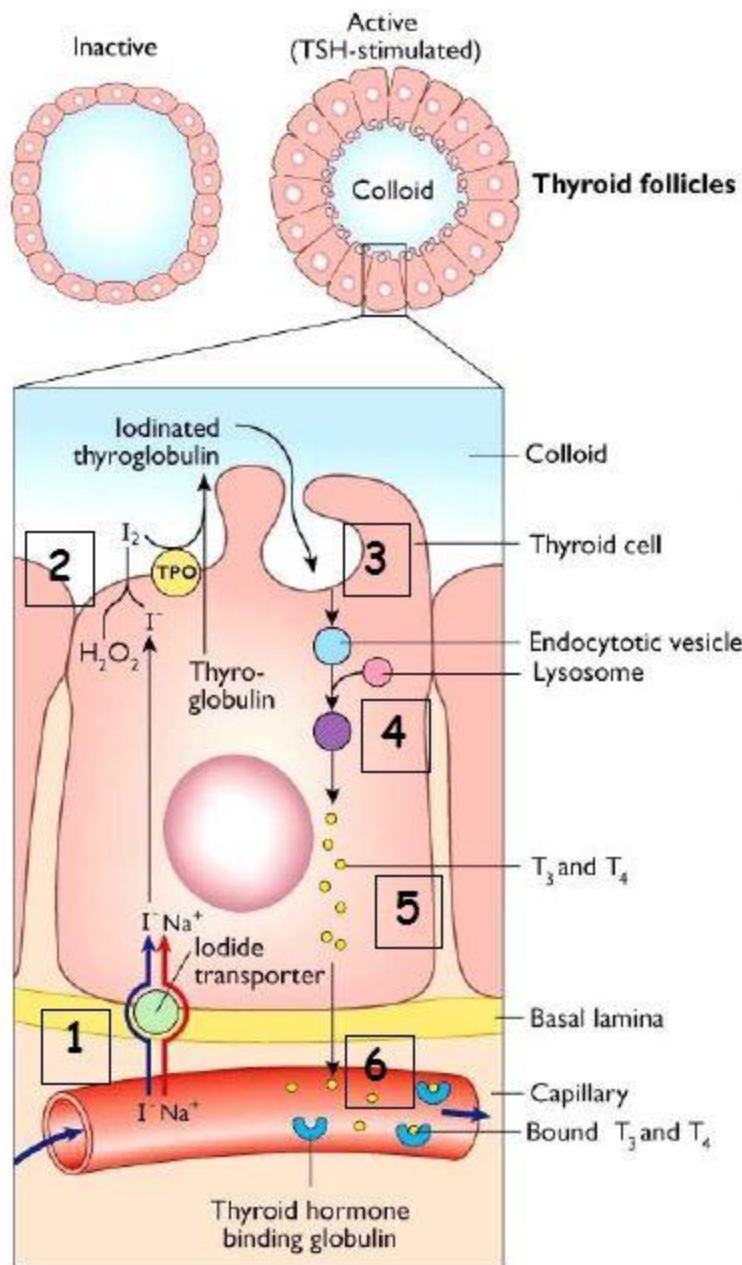
L'unità funzionale è il follicolo.

Fabbisogno di IODIO

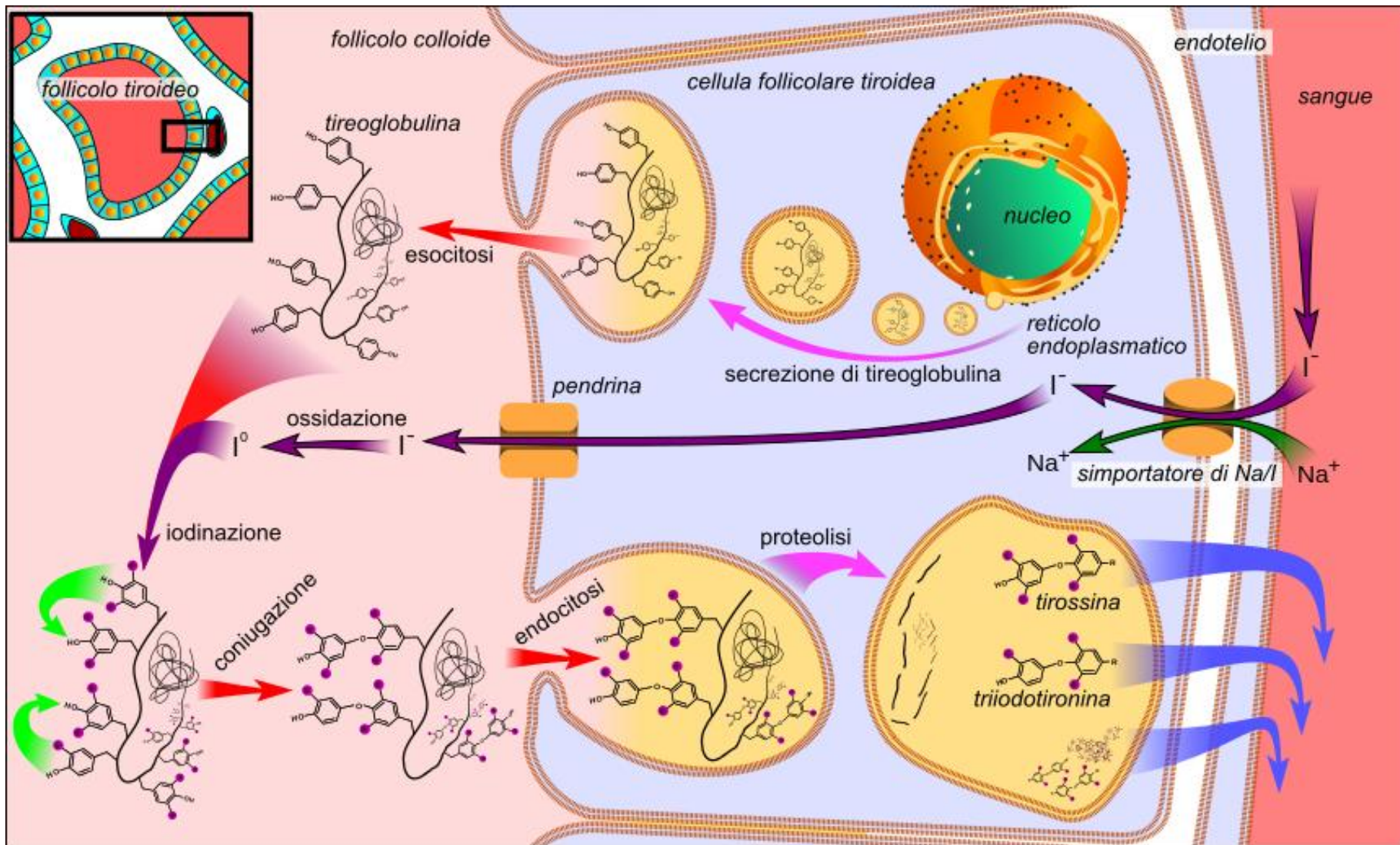


Lattanti	90 µg
Bambini (1-10 anni)	90-120 µg
Adolescenti (11-17)	
Maschi	150 µg
Femmine	150 µg
Adulti (dai 18 anni in poi)	
Maschi	150 µg
Femmine	150 µg
Gravidanza	220 µg
Allattamento	290 µg

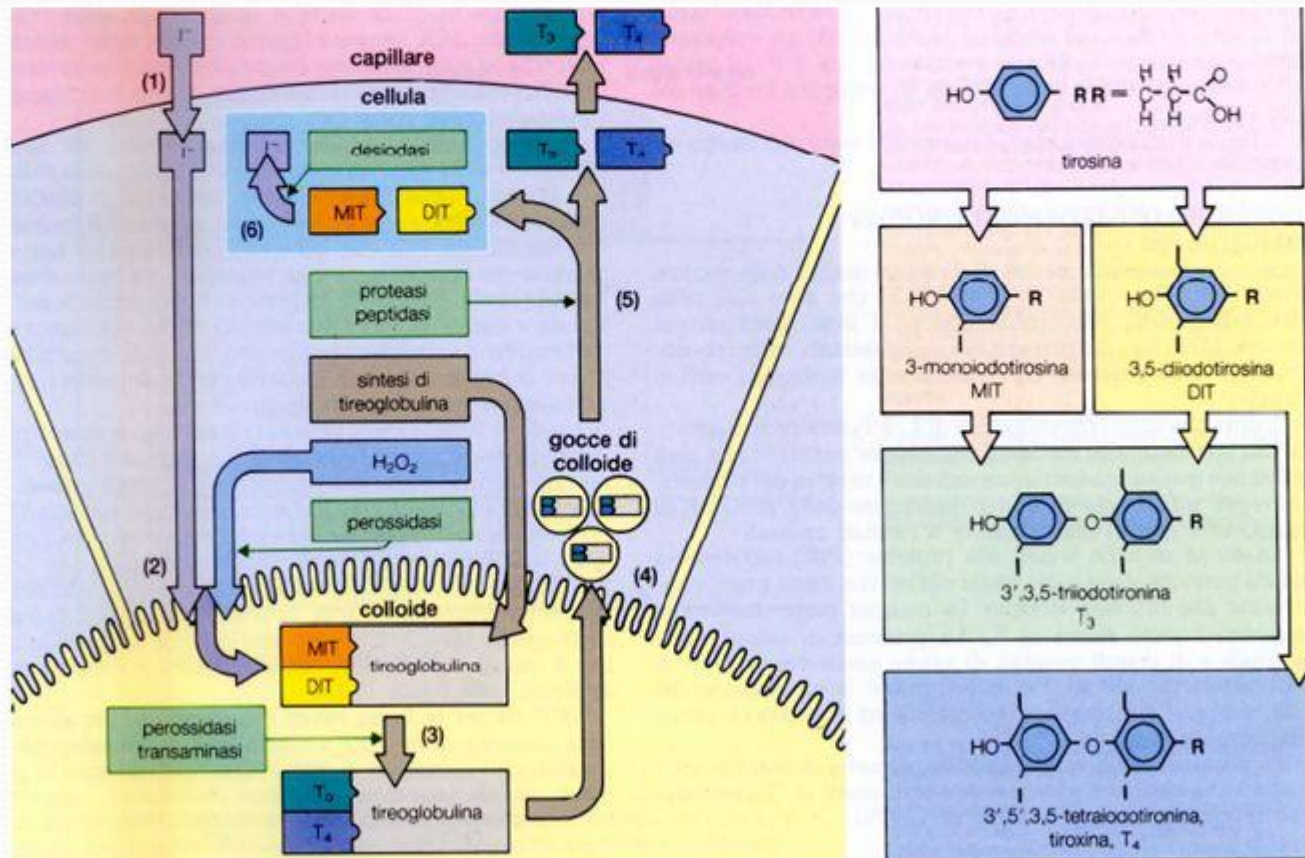




1. CAPTAZIONE DELLO IODURO
2. OSSIDAZIONE A I_2 E ORGANICAZIONE
3. RIASSORBIMENTO DELLA COLLOIDE
4. PROTEOLISI DELLA TIREOGLOBULINA
5. LIBERAZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI
6. TRASPORTO DEGLI ORMONI TIROIDEI NEL SANGUE
7. METABOLISMO DEGLI ORMONI TIROIDEI
8. DEIODAZIONE



La colloide (30% della massa tiroidea) contiene la **tireoglobulina**, che può essere considerata l'impalcatura sulla quale avviene la sintesi degli OT. La tireoglobulina contiene infatti *residui di tirosina* che vengono *iodinati* e quindi accoppiati per formare **T3** e **T4**.



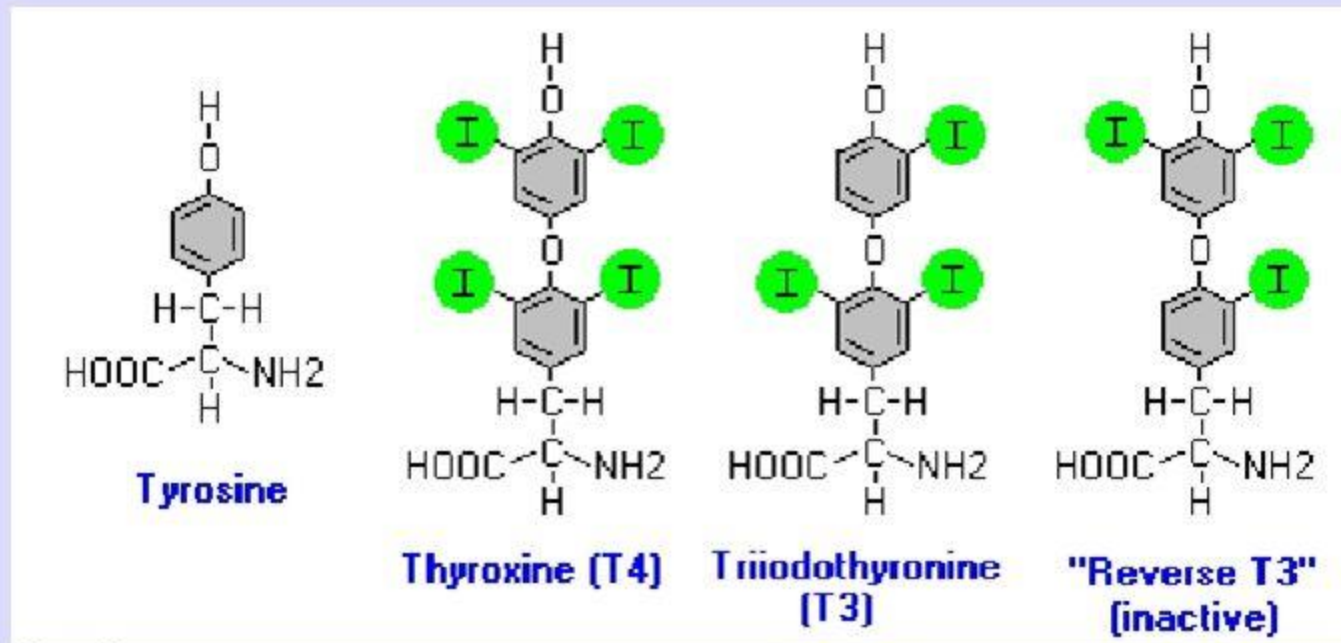
TIROIDE

Gli ormoni tiroidei derivano dall'AA **TIROSINA** legato a molecole di **IODIO**

TIROXINA o T4

(3-3'-5-5'-tetraiodotironina): 2DIT

T3 (3-3'-5-triiodotironina): 1DIT + 1 MIT



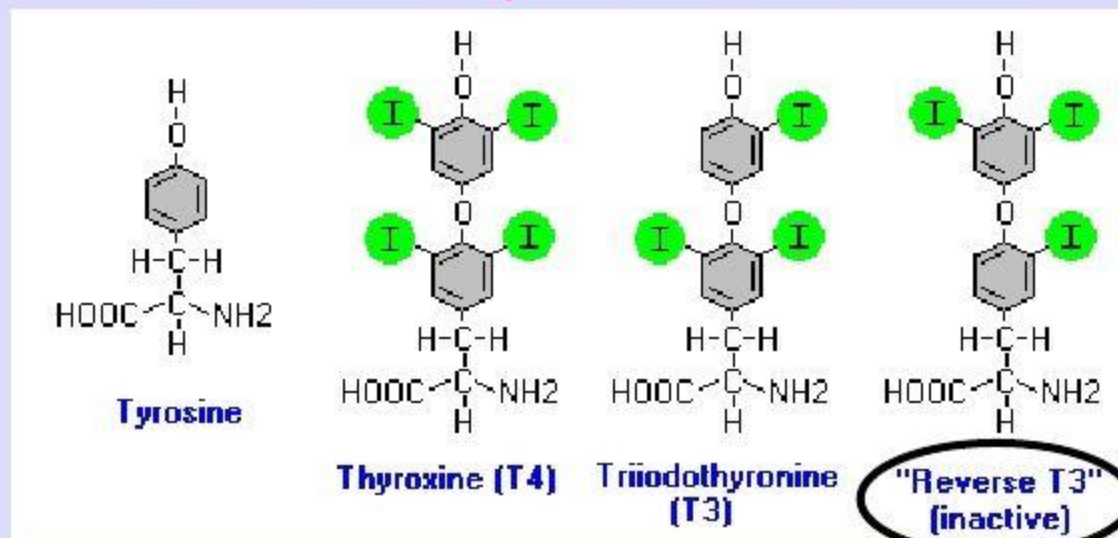
TIROIDE

Il numero e la posizione delle molecole di I è critico per l'attività biologica (rT₃)

La tiroide secerne più T₄ rispetto a T₃

T₃ è l'ormone biologicamente più attivo

T₃ può derivare anche dalla deiodazione di T₄ a livello epatico e renale



ORMONI TIROIDEI E IODIO: METABOLISMO

Fegato:

coniugati ed eliminati con la bile
sottoforma di glicuronidi o solfati

Rene:

una parte della T4 coniugata è
riassorbita, trasportata la rene, deiodata
ed escreta con le urine

Deiodazione a livello renale ed epatico

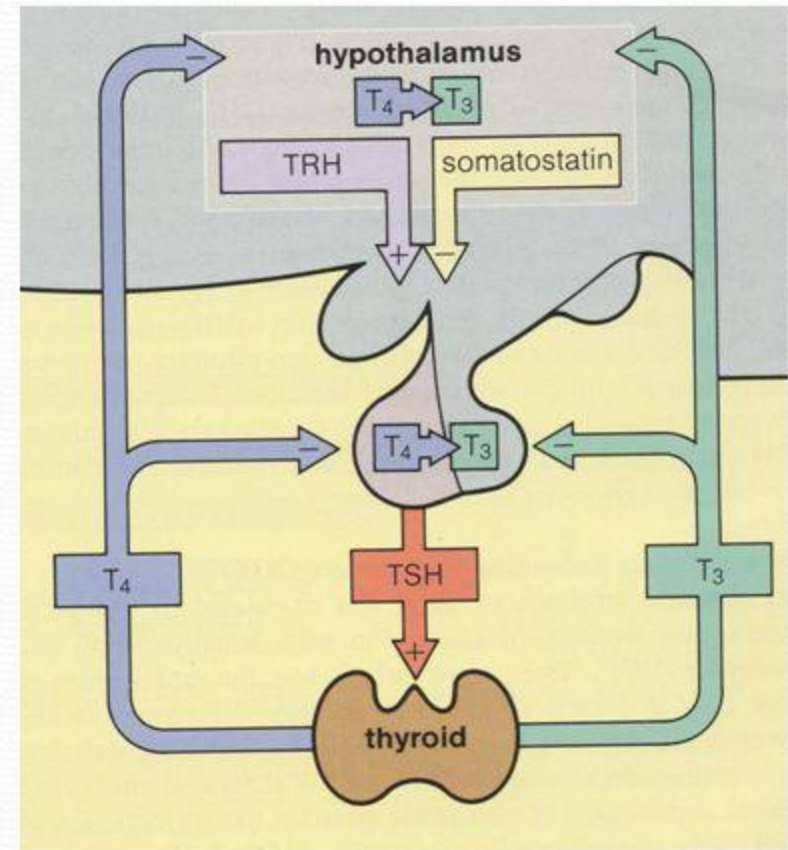
La regolazione della secrezione tiroidea avviene su due livelli:

1) Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

(per mantenere l'omeostasi degli OT nel sangue)

2) Meccanismo di autoregolazione intratiroidea legato al contenuto intraghiandolare di iodio.

(per mantenere costante la scorta di OT nella tiroide)



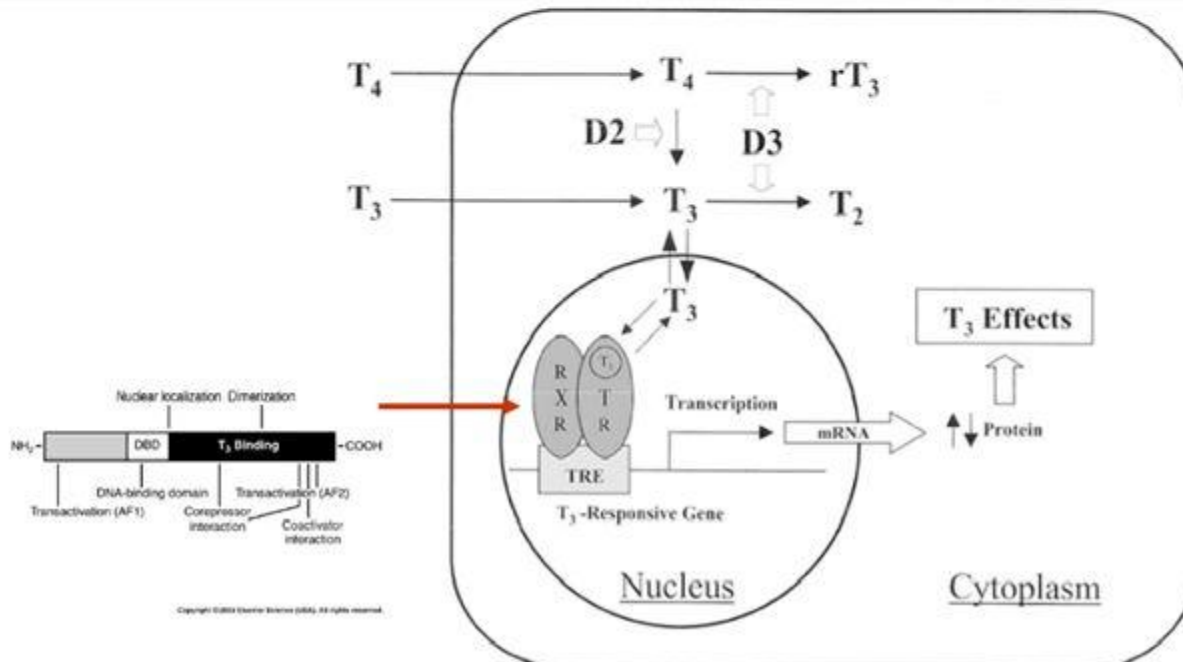
TRH: ormone di rilascio della tireotropina
TSH: tireotropina

Gli effetti degli ormoni tiroidei (T3) sulla cellula bersaglio:

- **Azioni genomiche** → espressione del legame del T3 con recettori nucleari (a livello del DNA mitocondriale → aumentata attività termogenica calorigena)

- **Azioni non genomiche** → Recettori di membrana che appartengono alla famiglia delle integrine -site sulla membrana cellulare del Reticolo endoplasmatico-, membrana mitocondriale, membrana nucleare.

(effetti cronotropo ed inotropo positivi)



Controllo funzionalità tiroidea

■ *Asse ipofisi-tiroide:*

Il TRH attraverso il sistema venoso portale ipofisario, raggiunge l'ipofisi e stimola la secrezione di TSH

■ *Auto-regolazione:*

la tiroide regola la captazione dello ioduro e la sintesi dell'ormone tiroideo mediante meccanismi intratiroidei indipendenti dal TSH

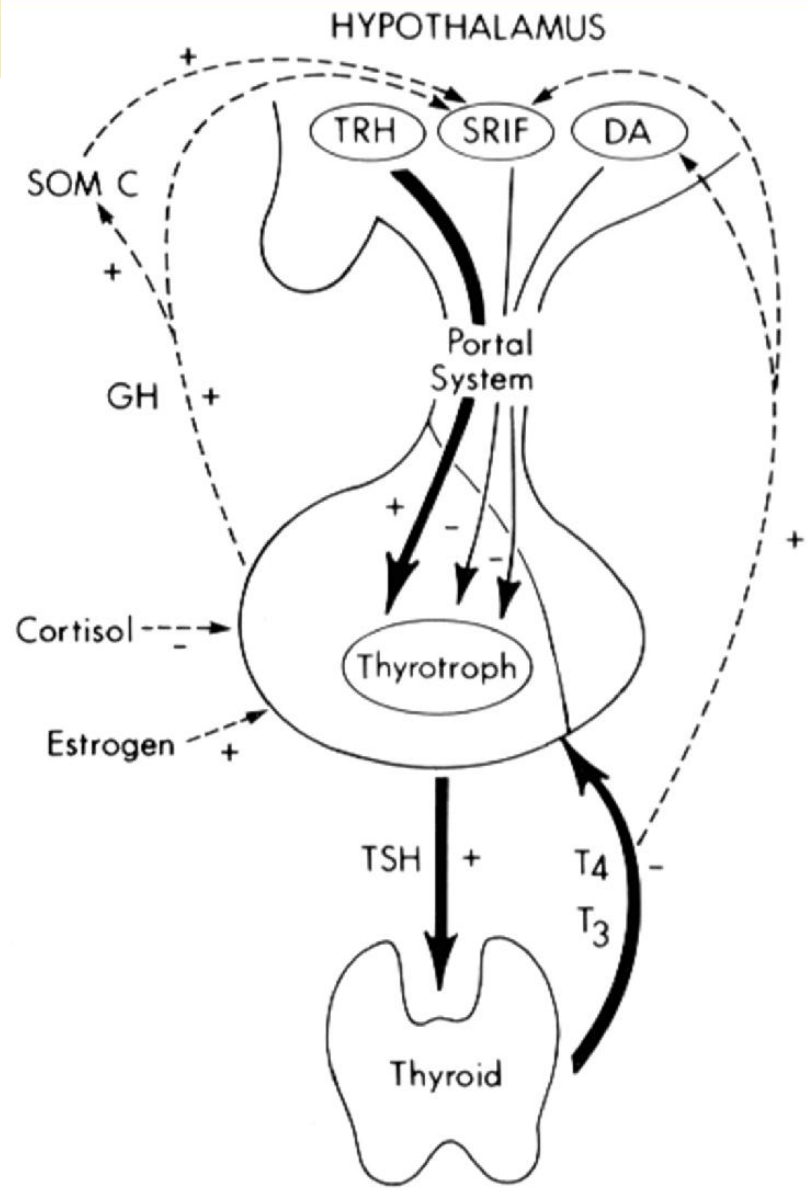
CONTROLLO DELLA TIROIDE: IPOPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

Struttura in cui la secrezione ormonale dei vari organi implicati é funzionalmente integrata

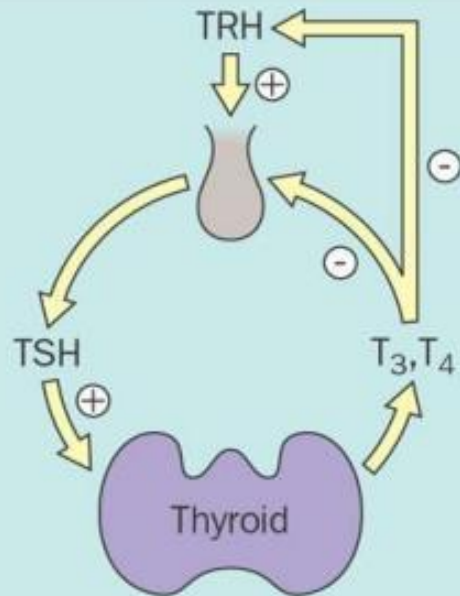
l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH) stimola la secrezione dell'ormone tireostimolante (TSH) che promuove la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei

Questi a loro volta regolano il rilascio di TRH e del TSH attraverso un meccanismo di feed-back negativo

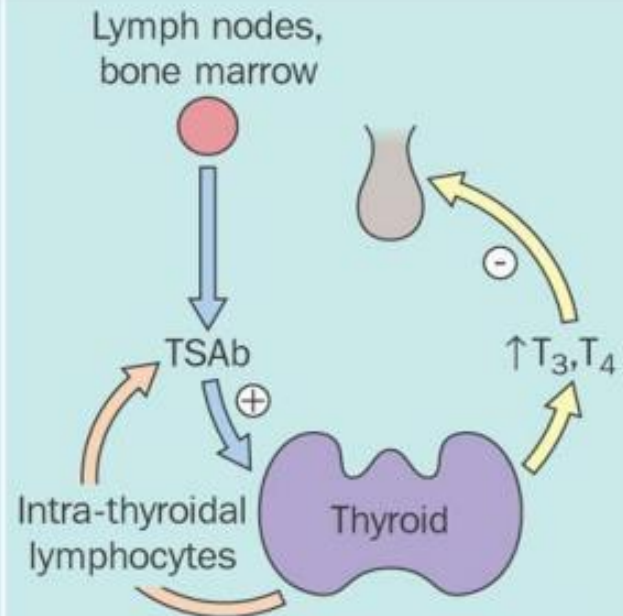


Disruption of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in Graves' disease

Normal relationship



Graves' disease



OH tiroidei

1. Tiroxina
2. Triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4).
3. Calcitonina

T4 e T3 sono qualitativamente identici.

T3 ha un'affinità recettoriale 10 volte > rispetto a T4.

T4 – T3

tiroxina - triiodotironina

Derivati della tironina

La tiroide secerne prevalentemente T4

La T3 è prodotta per desiodinazione della T4, prevalentemente in periferia (fegato, rene, tessuto adiposo)

L'effetto biologico degli O.T. é mediato dai recettori nucleari per la T3

Metabolismo dello iodio

Principale fonte: alimentazione

Necessità quotidiana: 80-100 mcg/die

Dieta normale: 300-700 mcg/die

Rapido assorbimento intestinale

Circa il 10% deriva dal metabolismo degli ormoni tiroidei

Azione degli ormoni tiroidei

Regolazione dell'espressione genica con sintesi di molecole proteiche ad azione enzimatica, strutturale ed ormonale

Effetto favorente la termogenesi ed il consumo di ossigeno

Effetti rilevanti anche sul metabolismo glucidico e lipidico stimolando tutti i processi atti ad incrementare la produzione di glucosio, acidi grassi, trigliceridi e colesterolo

OH Tiroidei: meccanismo di azione

- T3 e T4 dissociati dalle proteine di legame penetrano la cellula per **diffusione** o per **trasporto attivo**. All'interno della cellula T4 è convertito in T3 dalla 5-deiodasi (sistema microsomiale del fegato e reni).
- A livello nucleare T3 lega una proteina recettoriale specifica.
- Il recettore esiste in due forme, α e β .
- La differenza di concentrazione delle due forme nei diversi tessuti è alla base dei diversi effetti di T3 nei diversi distretti.

OH Tiroidei: meccanismo di azione

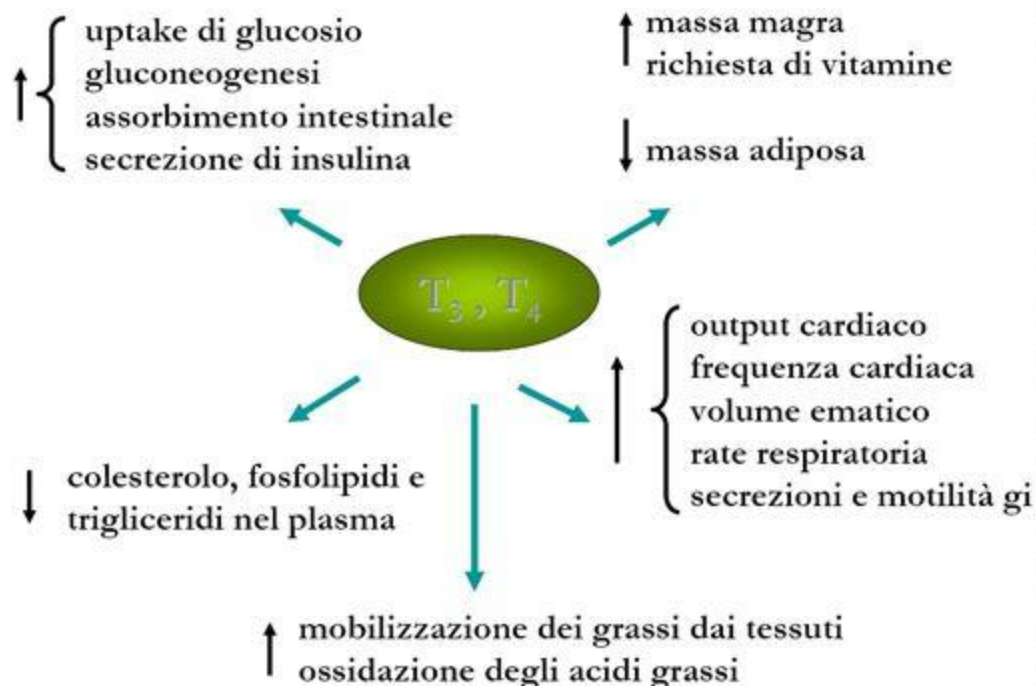
- L'effetto si traduce con un **\uparrow mRNA** e di conseguenza della sintesi proteica.
- **Esempio:** aumento della formazione della proteina Na- K ATPasi, il conseguente aumento di *Turnover* dell' ATP, del consumo di O₂, sono responsabili dell'effetto calorigeno degli OH tiroidei.
- Il numero di **recettori nucleari** è elevato nei Tx rispondenti all'ormone (ipofisi, rene, cuore, msc scheletrico, intestino e polmone) e può essere alterato dall'omeostasi dell'organismo: Il digiuno può causare sia una riduzione ematica di T3 che la disponibilità dei recettori per esso.

Cinetica degli OH tiroidei

	T4	T3
Volume di distribuzione	10 L	40 L
Emivita	7 gg	1 gg
Quantità legata	99,96%	99,6%
Potenza biologica	1	4
Assorbimento orale	75-90%	95%
Produzione quotidiana	80 μ g	30 μ g

Effetti biologici degli ormoni tiroidei

- Sono essenziali per un normale sviluppo psicofisico e per i processi di differenziazione.
- Controllano il metabolismo proteico, glicidico e lipidico e la funzione di tutti gli organi con effetti biologici che variano da un tessuto all'altro.
- A concentrazioni fisiologiche hanno azione anabolica, a concentrazioni patologiche hanno azione catabolica



Effetti degli OH Tiroidei

- OH tiroidei sono responsabili della **crescita**, dello **sviluppo**, funzione e mantenimento ottimale di tutti i Tx dell'organismo.
- La mancanza della tiroide nelle prime fasi di vita causa un **ritardo mentale irreversibile**, nanismo, e sintomi tipici di cretinismo congenito.

Diagnosi delle tireopatie

1) Valutazione clinica del paziente

- Anamnesi
- Segni e Sintomi
- Esame obiettivo

2) Diagnostica per immagini

- Ecografia
- Ecodoppler
- Scintigrafia
- TAC
- PET



3) Diagnostica strumentale invasiva

- Agoaspirato

4) Diagnostica di laboratorio

Diagnostica di laboratorio nelle tireopatie

Indagini di primo livello

- *Dosaggio TSH e FT4 - FT3* → permette di valutare l'attività funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide;
- *Dosaggio degli autoanticorpi ANTI TPO, ANTI TG, TRAB* → nelle tireopatie autoimmuni;
- *Dosaggio tireoglobulina, calcitonina* → diagnosi di alcune neoplasie tiroidee.

Antigeni Tiroidei

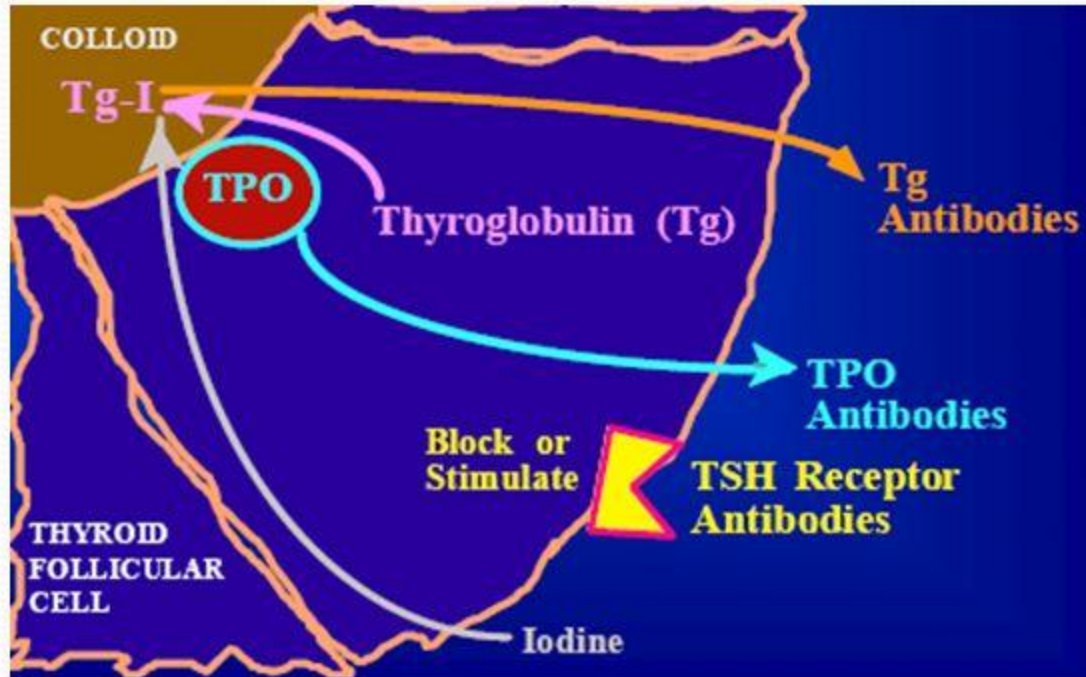
Principali antigeni tiroidei

- Tireoperossidasi (TPO)
- Tireoglobulina (Tg)
- Recettore del TSH (TSHR)

Altri antigeni classici

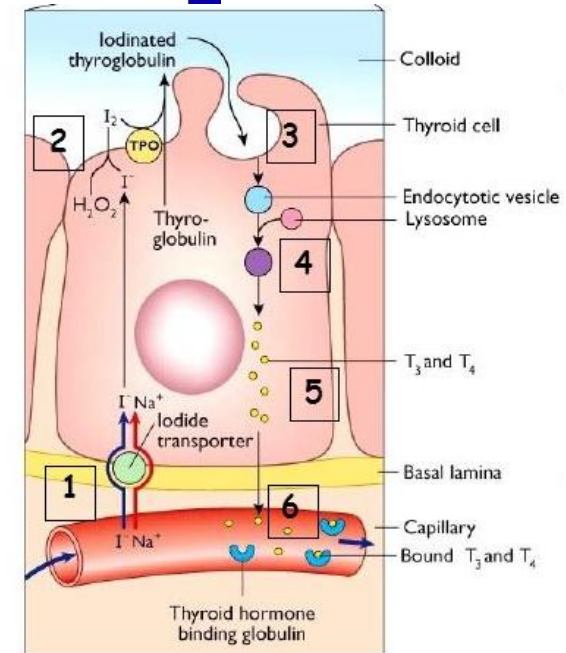
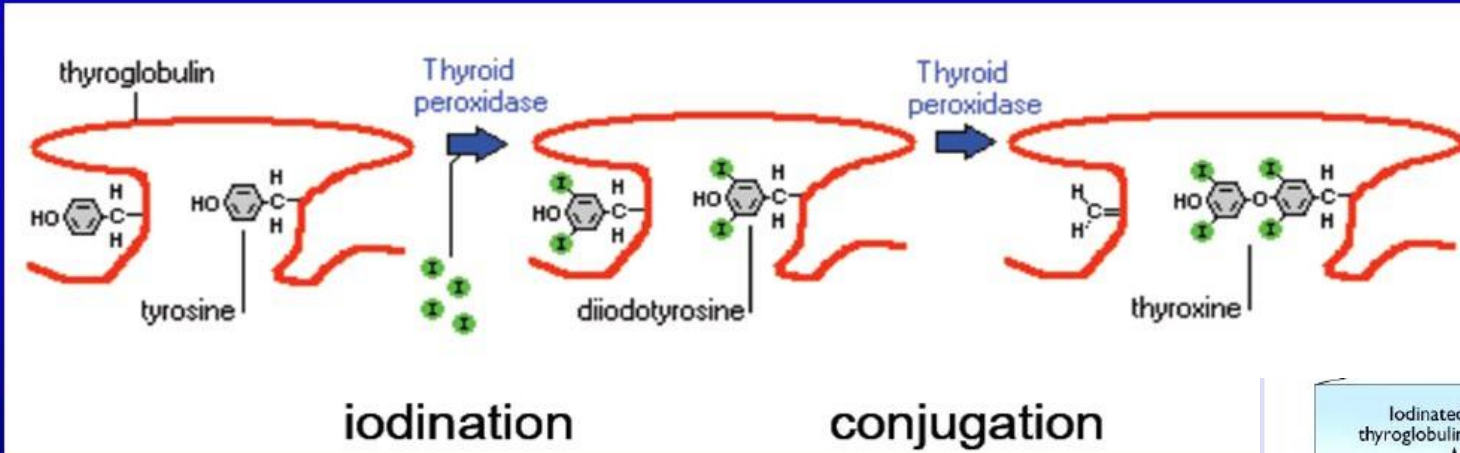
- "second colloid antigen" (CA2)
- Ormoni tiroidei (T4 & T3)

Nuovi antigeni tiroidei



- Sodium-Iodide symporter (NIS)
- Pendrina
- Megalin (gp330)

La tireoperossidasi (TPO) è l'enzima che permette la iodazione dei residui tirosilici della tireoglobulina e coniuga le molecole di MIT e DIT.



La determinazione del TSH è l' esame di laboratorio più utile nell'indagine iniziale di valutazione della funzione tiroidea

Eutiroidismo → **N** TSH, **N** FT3 FT4

Ipotiroidismo → **↑** TSH, **↓** FT3 FT4

Iperitiroidismo → **↓** TSH , **↑** FT3 FT4

* TSH V.R. 0,2-4 mU/L

VR: FT4: 4.5 - 12 ng/ml,
FT3:0.8 - 2 ng/ml,

Patologie tiroidee

Ipotiroidismo

- **Primario**
- **Centrale**

Iperitiroidismo

- **M. di Graves/Basedow**
- **Gozzo multinodulare tossico/Adenoma tossico**
- **Altre cause (eccesso di iodio, tiroiditi, npl)**

- **Tiroiditi**

- **Gozzo**

- Endemico
- Familiare
- Sporadico

- **Carcinomi**

- Papillare
- Follicolare
- Forme indifferenziate
- Forme midollari

Ipotiroidismo

Sindrome derivante da una ridotta secrezione degli ormoni tiroidei, che determina modificazioni sostanziali del metabolismo con rallentamento delle funzioni organiche:

- Bradicardia
- Compromissione dell'appetito, Facile affaticabilità,
- Calo della libido, Stipsi, torpore mentale,
- Sonnolenza, perdita di capelli,
- Ridotto metabolismo di tutte le ghiandole endocrine:
(Menorragia e polimenorrea)
- Ipoglicemia reattiva (un calo della glicemia dopo un pasto ricco di carboidrati)

Eziologia ipotiroidismo

Causa	Patogenesi	Gozzo
Tiroidite Hashimoto	Autoimmune	Prime fasi
Disormonogenesi	Carenze enzimatiche	Presente
Iatrogeno	Blocco formazione OH	Presente
Radiazioni, I ₁₃₁ , Rx	Distruzione Gh	Assente
Congenito (cretinismo)	Atireosi, tiroide ectopica, mancanza I, Ac anti-recettore TSH	Assente o presente
Secondario (↓TSH)	Affezioni ipofisarie o ipotalamiche	Assente

Trattamento dell'ipotiroidismo

- Terapia sostitutiva con:

Sintesi (Levotoroxia,
liotironina, liotrix)

- Preparazione di Oh T.

Origine animale
(Tiroide essicata)

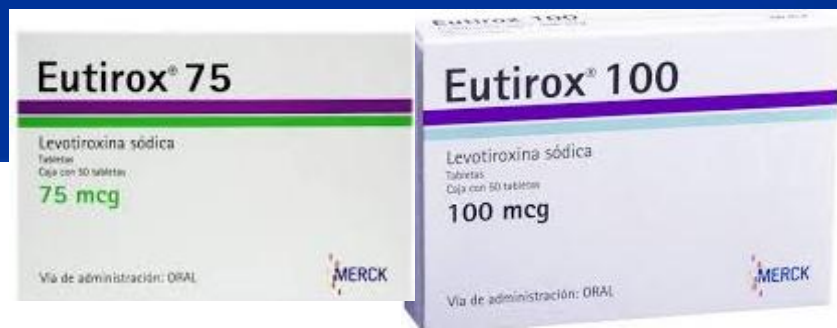
La Tp sostitutiva deve essere iniziata con maggior cautela
nei pz cardiopatici per non indurre aritmie e crisi anginose.

Levotiroxina Sintetica (T₄)

Farmaco sintetico di prima scelta nella T_p sostitutiva e soppressiva, composto esclusivamente da T₄.

Vantaggi:

- Stabilità, uniformità della potenza
- Basso costo
- No proteine estranee allergizzanti
- Facile interpretazione di valori di laboratorio
- Lunga emivita: 7 gg.



Eutirox compresse

25mcg

50mcg

75mcg

88mcg

100mcg

112mcg

125mcg

137mcg

150mcg

175mcg

200mcg

Levotiroxina Sintetica (T₄): dosaggio

- Età pediatrica: dose per kg di peso corporeo. La dose media per un bambino di 6 mesi è $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, un'unica somministrazione giornaliera.
 - ≥ A intervalli regolari controllo dei livelli sierici di TSH e tiroxina libera
- Pazienti anziani e cardiopatici: obbligatorio iniziare con dosaggio ridotto: $0,0125\text{-}0,025 \text{ mg}$ per 2 settimane prima di aumentare il dosaggio di $0,025$.
- Soggetti giovani: dosaggio pieno ($100\text{-}120 \mu\text{g}$)
- Occorrono 5- 6 settimane per raggiungere

Liotironina (T₃)

Farmaco composto esclusivamente da T₃.
Risulta essere 4 volte più attivo rispetto alla levotiroxina, ma è sconsigliata per la T_p routinaria a causa:

- Breve emivita (24h), comporta più somministrazioni giornaliere
- Maggior costo
- Difficoltà di monitoraggio, TSH è l'unico parametro di monitoraggio.

Liotrix (T₃ – T₄)

Farmaco composto dalla combinazione di T₃ e T₄ sintetiche in rapporto 4:1.

Si tratta di un preparato stabile ma costoso. Di facile monitorabilità

Iperitiroidismo

L'ipertiroidismo o **Tireotossicosi** è causato da secrezioni eccessive di T3 e T4. Questa condizione patologica provoca un quadro sintomatologico caratteristico.

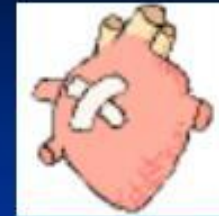
Forme cliniche di ipertiroidismo:

- **Morbo di Basedow-Graves** (o Mb. di Basedow oppure Tiroidite), **malattia autoimmune** che si manifesta con ingrossamento della tiroide ed esoftalmo,
- **Gozzo Tossico Diffuso,**
- **Adenoma tossico** (di Plummer)
- **Gozzo Multinodulare Tossico,**
- Altre forme più infrequenti (tiroidite subacuta, tiroidite post-partum, ipertiroidismo iatrogeno, tiroide di Hashimoto).

Manifestazioni cardiovascolari dell'ipertiroidismo

Segni e sintomi:

- Tachirdia⇒cardiopalmo
- (Dispnea da sforzo)
- Angina pectoris per ↓ riserva coronarica
- ↑gittata sistolica e ↓ tempo di circolo
- ↑ PA differenziale
- Polso ampio e celere
- Itto aumentato
- Click mesosistolico alla punta
- Scompenso cardiaco ad alta gittata



ECG

- Tachicardia sinusale
- Tachiaritmia sopraventricolare



Manifestazioni neuropsichiche dell'ipertiroidismo

- nervosismo
- insonnia
- agitazione psico-motoria ⇒ psicosi
- fini tremori



Manifestazioni neuro-muscolari dell'ipertiroidismo

- astenia, facile stancabilità
- retrazione palpebra superiore



Manifestazioni metaboliche dell'ipertiroidismo

- ↑ Del metabolismo basale
- ↑ della produzione di calore (febbricola intolleranza al caldo, ↑ sudorazione)
- calo ponderale
- ipocolesterolemia
- ↑ catabolismo proteico



Manifestazioni gastro-intestinali dell'ipertiroidismo

- diarrea e/o ↑ frequenza alvo
- iperemesi



Trattamento dell'ipertiroidismo.

- Tp con Tirostatici: - Tioamidi, Inibitori anionici, ioduri.
- Tiroidectomia (gozzo voluminoso, dubbi citologici ecc.).
- Iodio radioattivo: distruzione parziale, totale della ghiandola tiroidea.

TIREOSTATICI

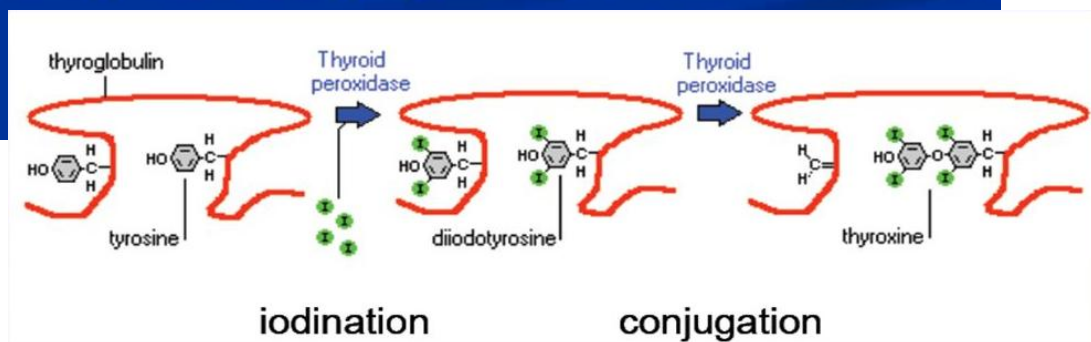
- Farmaci che interferiscono con la sintesi di OH tiroidei e/o che modificano la loro azione a livello periferico. I farmaci che riducono la secrezione di T₃ T₄ determinano un rialzo di TSH, che producono gozzo, sono per questo definiti **gozzigeni**.

Classificazione:

1. Tioamidi: -**Metimazolo** –**Propiltiouracile** –**carbimazolo** (profarmaco del metimazolo)
2. Inibitori anionici.
3. Ioduri.

Tioamidi

- Principali farmaci di impiego clinico nel trattamento della tireotossicosi. Contengono il gruppo **Tiourea**, responsabile dell'attività biologica.
- **Farmacodinamica:** Inibiscono i processi di iodazione della tireoglobulina mediata dalle perossidasi tiroidea e di accoppiamento dei residui di MIT e DIT.
- Il **propiltiouracile** ha un'azione reversibile in quanto al calare della sua concentrazione il complesso perossidasi-I torna disponibile per iodare la tireoglobulina, riattivando la sintesi degli OH tiroidei. Inoltre esercita un'azione inibitoria sulla conversione di T4 a T3 a livello periferico.
- Il **metimazolo**, si lega in modo covalente al gruppo eme della perossidasi ottenendo un'inibizione irreversibile. Il processo di iodazione riprende **solo** per sintesi di nuovo enzima.
 - Il metimazolo è circa **10** volte più attivo del propiltiouracile.



Farmacocinetica: Tioamidi

	Propiltiouracile	Metimazolo
Assorbimento	20-30 min	Variabile
Volume distrib.	Ampio, ++tiroide	Ampio, ++tiroide
Biodisponibilità	50-80%	50-80%
Dosaggio	100mg ogni 6 ore	30mg ogni 24 ore
Lg.Pr.Plasmatiche	<u>75-80%</u>	10%
Emivita	1-2 ore	6.8 ore
Eliminazione	Renale	renale

Effetti collaterali:Tioamidi

- Tossicità cutanea (rush, orticaria)
- Epatici (controllare indici di citolisi e colestasi specialmente nei primi mesi di terapia)
- Ematologici (controllare crasi ematica con particolare attenzione i leucociti per il rischio, raro ma grave, di agranulocitosi).
- Febbre
- Poliartriti

Tireotossicosi in gravidanza

- I farmaci antitiroidei vanno usati con cautela per la possibile interferenza con la tiroide fetale. Il **propiltiouracile** è preferibile rispetto a metimazolo in virtù dell'elevato leg. Con le proteine plasmatiche che ne limita il passaggio della placenta.
- Inoltre rappresenta l'unico farmaco utilizzabile durante l'allattamento.

Inibitori anionici e Ioduri

- Tiocianati (SCN^-), Perclorati (ClO_4^-), Pertecnetati (TcO_4^-) inibiscono la captazione dello iodio da parte della tiroide mediante inibizione competitiva dei meccanismi di trasporto.
- Tra quelli più usati, **perclorato di potassio**.
- **Ioduri**, oramai poco utilizzati, inibiscono l'organificazione dello iodio e la liberazione di T3 e T4.

Terapia radiometabolica Iodio 131

- • Lo iodio radioattivo viene somministrato oralmente in un'unica volta per ledere in modo irreversibile Tx ghiandola iperattiva. Ha un'emivita di 8 giorni (il 99% delle sue emissioni radioattive, sia γ che le particelle β , scompaiono in due mesi). Esiste quindi un importante problema di radioprotezione (gravidanza e allattamento).
- **Farmacodinamica:** Le particelle β distruggono in modo selettivo il parenchima tiroideo determinando necrosi e epiteliale dei follicoli e rigonfiamento.
- **Svantaggio** del loro impiego: ipotiroidismo ritardato. Complicanza che ricorre nell'80% dei casi.

Interferenze di farmaci con fx tiroidea

- Agonisti dopaminergici → Inibizione ipotalamo-
ipofisaria
- Estrogeni, tamoxifene → aumenta espressione di TBG
- Ac. Salicilico, furodemide → Dissociazione T3 e T4
da TBG
- ...

Amiodarone e tiroide

Farmaco antiaritmico molto usato

Circa 30% di iodio (75 mg/capsula)

Farmaco lipofilico: si accumula anche per 6-9 mesi

Effetti dell'amiodarone sulla tiroide:

- ❖ inibisce conversione T4 in T3
- ❖ inibisce la sintesi e secrezione di T4 e T3

Quadri clinici:

- ✓ Ipotiroidismo (raro)
- ✓ Iperitiroidismo

Interferenze di farmaci con fx tiroidea

- Agonisti dopaminergici → Inibizione ipotalamo-
ipofisaria
- Estrogeni, tamoxifene → aumenta espressione di TGB
- Ac. Salicilico, furodemide → Dissociazione T3 e T4
da TBG
- ...