

## **MALATTIE DELLA TIROIDE - Secrezione degli Ormoni Tiroidei**

Categoria : RUBRICA MEDICA

Pubblicato da [Dott. Gianni Fusco](#) in 17/10/2008

**Sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei - Effetti degli ormoni tiroidei - Valutazione di laboratorio della funzione tiroidea. I disordini della tiroide comprendono il gozzo eutiroideo, la euthyroid sick syndrome, l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo, le tiroiditi e i tumori tiroidei. Un breve accenno alla sintesi e alla fisiologia degli ormoni tiroidei e alle indagini di laboratorio per lo studio della funzione tiroidea è indispensabile per una completa comprensione di queste patologie.**



### **Sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei**

Lo schema generale della biosintesi degli ormoni tiroidei è riportato nella Fig. 8-1. Lo ioduro ingerito con i cibi e con l'acqua viene concentrato attivamente dalla tiroide, convertito in iodio organico dalla perossidasi tiroidea e incorporato nella tirosina della tireoglobulina intrafollicolare all'interno della colloide, presso la superficie basale delle cellule follicolari della ghiandola. Le tirosine vengono iodate a livello di un solo sito molecolare (monoiodotirosina) oppure di due (diiodotirosina) e quindi vengono condensate per formare gli ormoni attivi (diiodotirosina + diiodotirosina tetraiodotironina [tiroxina, T4]; diiodotirosina + monoiodotirosina triiodotironina [T3]). Un'altra fonte di T3 all'interno della ghiandola tiroidea è l'ormone che deriva dalla deiodazione dell'anello esterno della T4 ad opera di un selenoenzima: la 5'-deiodasi di tipo I (5'D-I). La tireoglobulina, una glicoproteina contenente T3 e T4 all'interno della propria matrice, viene captata dall'interno del follicolo come goccioline di colloide da parte delle cellule tiroidee.

Lisosomi contenenti proteasi separano la T3 e la T4 dalla tireoglobulina, con conseguente liberazione di T3 e T4 libere. Anche le iodotirosine (monoiodotirosina e diiodotirosina) vengono liberate dalla tireoglobulina, ma soltanto quantità molto piccole raggiungono il torrente circolatorio. Lo iodio viene rimosso dalle loro molecole ad opera delle deiodasi intracellulari e viene riutilizzato dalla tiroide.

La T4 e la T3 rilasciate dalla tiroide in seguito alla proteolisi raggiungono la circolazione, dove vengono associate a proteine sieriche leganti gli ormoni tiroidei per essere trasportate. La principale proteina che lega gli ormoni tiroidei è la globulina legante la tiroxina (Thyroxine-Binding Globulin, TBG), la quale ha un'alta affinità ma una bassa capacità per la T4 e la T3. La TBG normalmente veicola circa il 75% degli ormoni legati. Le altre proteine leganti gli ormoni tiroidei (soprattutto la prealbumina legante la tiroxina, detta anche transtiretina, la quale ha alta affinità ma bassa capacità per la T4, e l'albumina, dotata di bassa affinità ma alta capacità per la T4 e la T3) trasportano il resto degli ormoni tiroidei sierici legati. Circa lo 0,03% della T4 sierica totale e lo 0,3% della T3 sierica totale sono liberi e in equilibrio con gli ormoni legati. Soltanto la T4 e la T3 libere sono disponibili per i tessuti periferici per l'azione ormonale.

Tutte le reazioni necessarie per la sintesi della T3 e della T4 sono influenzate e controllate dall'ormone tireo-stimolante ipofisario (TSH), detto anche tireotropina, che stimola le cellule follicolari della ghiandola tiroidea. Il TSH si lega al proprio recettore di membrana tiroideo posto sulla superficie esterna delle cellule follicolari e attiva l'enzima adenil-ciclastasi, aumentando così la formazione della adenosina 3':5'-fosfato ciclico (cAMP), il nucleotide che media gli effetti intracellulari del TSH. La secrezione ipofisaria di TSH è controllata da un meccanismo di feedback negativo modulato dai livelli circolanti di T4 e di T3 libere e dalla conversione della T4 in T3 nelle cellule tireotrope ipofisarie. La T3 è la iodotironina metabolicamente attiva. L'aumento dei livelli degli ormoni tiroidei liberi (T4 e T3) inibisce la secrezione di TSH da parte dell'ipofisi, mentre la riduzione dei livelli di T3 e di T4 determina un aumento del rilascio di TSH. La secrezione di TSH è influenzata anche dall'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), un peptide di 3 aminoacidi sintetizzato nell'ipotalamo. Il TRH, immesso nel sistema portale interposto tra l'ipotalamo e l'ipofisi, si lega a uno specifico recettore sulle cellule tireotrope dell'ipofisi anteriore e determina la successiva secrezione di TSH. L'esatta regolazione della sintesi e del rilascio del TRH non è del tutto chiara, anche se gli ormoni tiroidei vi svolgono certamente un ruolo.

Circa il 20% della T3 circolante viene prodotto dalla tiroide. Il restante 80% deriva dalla monodeiodazione dell'anello esterno della T4 (5'D-I), principalmente nel fegato. Nel fegato e in tessuti extraepatici avviene anche la monodeiodazione dell'anello interno della T4 (5-deiodasi [5D-III]), che porta alla formazione di 3,3',5'-T3 (T3 inversa o reverse T3, rT3). Questa iodotironina ha un'attività metabolica minima ma è presente nel siero umano normale e, in quantità trascurabili, nella tireoglobulina. Circa il 99% della rT3 circolante deriva dalla deiodazione dell'anello interno della T4 nei tessuti periferici. I livelli di rT3 aumentano in molte circostanze nelle quali i livelli sierici di T3 si abbassano a causa della riduzione di attività della 5'D-I dell'anello esterno (p. es., nelle malattie croniche epatiche e renali, negli stati di malattia acuti e cronici, nell'inanizione e con le diete povere di carboidrati). Questo aumento della rT3 si verifica soprattutto a causa della riduzione di attività della deiodasi dell'anello esterno (5'D-I), che riduce marcatamente la clearance della rT3. Tali stati di malattia cronica, pertanto, determinano una riduzione della produzione dell'ormone attivo, la T3, e un aumento dei livelli sierici della rT3 dovuti alla riduzione della clearance della rT3. La riduzione della produzione di T3 potrebbe costituire una risposta adattativa alla malattia.

## Effetti degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei hanno due effetti fisiologici principali: (1) aumentano la sintesi proteica praticamente in ogni tessuto corporeo. (La T3 e la T4 penetrano nelle cellule, dove la T3, che proviene dalla circolazione e dalla conversione della T4 in T3 all'interno della cellula stessa, si lega a recettori nucleari specifici e influenza la sintesi dell'mRNA.) (2) la T3 incrementa il consumo di O<sub>2</sub> aumentando l'attività della Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi (pompa del Na), soprattutto nei tessuti responsabili del consumo basale di O<sub>2</sub> (cioè fegato, rene, cuore e muscolo scheletrico). L'aumento dell'attività della Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi è secondario all'aumento della sintesi di questo enzima; di conseguenza, l'aumento del consumo di O<sub>2</sub> è probabilmente correlato anche al legame nucleare degli ormoni tiroidei. Comunque, non è stato escluso un effetto diretto della T3 sui mitocondri. La T3 viene ritenuta l'ormone tiroideo attivo, benché la T4 di per sé possa essere biologicamente attiva.

## Valutazione di laboratorio della funzione tiroidea

Determinazione dell'ormone tireo-stimolante (TSH) sierico: la misurazione del TSH sierico è il metodo migliore per definire una disfunzione tiroidea. Il riscontro di valori normali esclude in sostanza la presenza di ipertiroidismo o ipotiroidismo, tranne in caso di ipertiroidismo secondario a un adenoma ipofisario secernente TSH o a resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei e in alcuni pazienti affetti da ipotiroidismo centrale dovuto a una patologia dell'ipotalamo e/o dell'ipofisi. Queste condizioni sono trattate brevemente più avanti. Il livello sierico del TSH distingue anche le sindromi con ipertiroidismo subclinico (TSH sierico soppresso) da quelle con ipotiroidismo subclinico (TSH sierico elevato), entrambe associate con livelli sierici normali di T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub> libera, T<sub>3</sub> e T<sub>3</sub> libera.

I nuovi test per il TSH sierico che si avvalgono di metodi immunometrici sono molto più sensibili e accurati rispetto ai test di prima generazione basati sulle tecniche radioimmunologiche. Questa sensibilità rende possibile la differenziazione tra i livelli estremamente bassi o indeterminabili riscontrati nell'ipertiroidismo vero e i livelli inferiori alla norma osservati in alcuni pazienti, p. es., i pazienti con euthyroid sick syndrome (v. oltre). I test immunometrici di seconda generazione (IEMA, IFMA e ICMA) hanno una sensibilità funzionale compresa tra 0,1 e 0,2 mU/l. I test di terza generazione (alcuni tipi di ICMA) hanno una sensibilità funzionale compresa tra 0,01 e 0,02 mU/l. I test di quarta generazione attualmente in via di sviluppo hanno una sensibilità funzionale compresa tra 0,001 e 0,002 mU/l.

Determinazione della T4 totale sierica: la T4 totale sierica viene misurata per lo più con tecniche immunometriche che impiegano traccianti isotopici (ImmunoRadioMetric Assay, IRMA) o non isotopici, tra i quali un enzima (ImmunoEnzymoMetric Assay, IEMA), un fluoroforo (ImmunoFluoroMetric Assay, IFMA) o un composto chemiluminescente (ImmunoChemiluminoMetric Assay, ICMA). Le tecniche immunometriche misurano la T4 totale, cioè sia l'ormone legato sia quello libero, benché quasi tutta la T4 sia legata alle proteine. Queste indagini sono semplici, poco costose e di rapida esecuzione. La T4 totale è una misura diretta della T4, non alterata dalla presenza di iodio non T4. Tuttavia, variazioni dei livelli sierici della proteina di trasporto producono variazioni corrispondenti della T4 totale, anche se la T4 libera fisiologicamente attiva rimane invariata. In questo modo un paziente può essere fisiologicamente normale nonostante abbia un livello di T4 totale sierica alterato.

La TBG aumenta per lo più durante la gravidanza, in corso di terapia con estrogeni o con contraccettivi orali e nella fase acuta delle epatiti infettive. Essa può anche essere aumentata geneticamente, a causa di un'anomalia legata al cromosoma X.

La TBG viene diminuita principalmente dagli steroidi anabolizzanti, compreso il testosterone, e da quantità eccessive di corticosteroidi; anche la diminuzione può avere origine genetica. Infine, dosi elevate di farmaci come la fenitoina e l'aspirina e i loro derivati spiazzano la T4 dai suoi siti di legame sulla TBG, riducendo così in modo fittizio il livello di T4 totale sierica.

Misurazione diretta della T4 libera: poiché gli ormoni tiroidei disponibili per i tessuti periferici sono quelli liberi, la misurazione diretta della T4 libera sierica evita le insidie legate all'interpretazione dei livelli totali di T4, i quali sono influenzati dai livelli delle proteine leganti. Quindi, i livelli di T4 libera sierica delineano in modo più accurato la reale funzione tiroidea rispetto alla T4 totale. La misurazione diretta del livello di T4 libera sierica viene eseguita con la massima precisione con il metodo della dialisi all'equilibrio, il quale richiede tempo, è costoso, è tecnicamente impegnativo e

non è disponibile nella maggior parte dei laboratori comuni. Questo metodo separa l'ormone legato da quello libero. Il gold standard per la misurazione della T4 libera sierica è la dialisi all'equilibrio con incubazione notturna del siero contenente 125I-T4; la percentuale di T4 libera viene calcolata determinando i conteggi totali nel dializzato, divisi per la 125I-T4 totale aggiunta al siero, moltiplicata per la concentrazione della T4 totale. Una versione semplificata è disponibile in kit; la T4 libera viene misurata nel dializzato con un metodo immunologico.

Calcolo indiretto della T4 libera: queste misurazioni sono facilmente accessibili, sono più semplici e forniscono risultati molto ben sovrapponibili a quelli dei metodi per la misurazione diretta della T4 libera descritti in precedenza. I metodi di indice richiedono l'esecuzione di due test indipendenti, uno che misura la T4 totale sierica e l'altro che misura la capacità di legame dell'ormone tiroideo o la captazione della T3 su resina. L'indice di T4 libera viene quindi calcolato utilizzando la T4 totale e il livello di TBG, la capacità di legame dell'ormone tiroideo o la captazione della T3 su resina. Esso è direttamente proporzionale al livello di T4 libera. I metodi immunologici sono standardizzati per la misurazione diretta della T4 libera con la dialisi all'equilibrio, perciò i risultati vengono riportati in unità assolute (ng/dl o pmol/l). Le due metodiche più comunemente utilizzate sono un metodo immunologico in due passaggi e uno in un solo passaggio, che impiegano entrambi un analogo della T4. Queste analisi non sono completamente scevre dall'influenza delle proteine leganti o di sostanze contenute nel siero che possono provocare falsi aumenti o diminuzioni dei livelli di T4 libera.

Determinazione della T3 totale sierica e della T3 libera: poiché la T3 è legata saldamente alla TBG (anche se in una quota 10 volte inferiore alla T4) ma non alla transtiretina, i livelli sierici totali della T3 misurati con le stesse metodiche descritte sopra per la T4 totale saranno influenzati dalle modificazioni del livello sierico della TBG e dai farmaci che alterano il legame alla proteina. I livelli sierici di T3 libera vengono misurati con gli stessi metodi diretti e indiretti descritti sopra per la T4.

Test al TRH: il TSH sierico viene misurato prima e dopo un'iniezione EV di 500 mg di TRH sintetico. Normalmente si assiste a un rapido incremento dei livelli di TSH variabile tra 5 e 25 mU/ml, che raggiunge un picco in 30 min e ritorna alla norma entro 120 min. L'incremento è esagerato nell'ipotiroidismo primitivo. Il test al TRH può essere utile per distinguere l'ipotiroidismo ipofisario da quello ipotalamico. I pazienti con ipotiroidismo secondario a un deficit ipofisario hanno una risposta del TSH al TRH diminuita o assente. I pazienti con disordini ipotalamici che hanno una scarsa riserva di TRH e una normale riserva ipofisaria rilasciano di solito quantità normali di TSH in risposta al TRH, nonostante il fenomeno possa essere ritardato e prolungato, con il risultato di uno slittamento del tempo di rilascio. Nell'ipertiroidismo la secrezione di TSH rimane soppressa, anche in risposta all'iniezione di TRH, a causa degli effetti inibitori esercitati dagli alti livelli di T4 e T3 libere sulle cellule tireotrope ipofisarie. Comunque, con i più recenti test analitici per il TSH, il test al TRH è di rado necessario per la diagnosi di disfunzione tiroidea, dal momento che i livelli sierici basali di TSH sono proporzionali alla risposta del TSH al TRH.

Determinazione degli autoanticorpi tiroidei: autoanticorpi contro la perossidasi tiroidea e, meno frequentemente, contro la tireoglobulina sono presenti in quasi tutti i pazienti con tiroidite di Hashimoto e autoanticorpi contro la perossidasi tiroidea vengono solitamente dimostrati nei pazienti con morbo di Graves. Entrambi questi anticorpi vengono comunemente misurati con metodi immunoenzimatici; un test per gli autoanticorpi antiperossidasi tiroidea ha preso il posto del meno recente test di agglutinazione su globuli rossi con acido tannico per gli autoanticorpi antimicrosomiali (M). L'ipertiroidismo nel morbo di Graves è causato da un autoanticorpo diretto contro il recettore per il TSH delle cellule follicolari della tiroide (TSH Receptor Antibody, TRAb). Per misurare il TRAb vengono usati due metodi generali. Il test di inibizione del legame del TSH determina la capacità delle IgG sieriche di inibire il legame del  $^{125}\text{I}$ -TSH al recettore per il TSH in forma solubile. Il test agli anticorpi tiro-stimolanti misura la capacità di queste IgG di stimolare la formazione di cAMP o la captazione di  $^{125}\text{I}$  in differenti sistemi biologici, cioè le colture monostratificate di cellule tiroidee isolate, le cellule follicolari tiroidee di ratto in coltura (FRTL-5) o le cellule tiroidee estratte dal tessuto umano o suino. Infine, anticorpi contro la T4 e la T3 si possono rinvenire nei pazienti con malattie autoimmuni della tiroide e possono influenzare le determinazioni dei due ormoni, ma non sono quasi mai significativi dal punto di vista clinico.

Misurazione della tireoglobulina: la tiroide è l'unica fonte di questa glicoproteina iodata ad alto peso molecolare, la quale è facilmente dimostrabile nei pazienti normali ed è solitamente elevata nei pazienti con gozzo tossico e non tossico. La tireoglobulina sierica viene utilizzata principalmente per la valutazione dei pazienti dopo tiroidectomia totale o subtotale con o senza ablazione con  $^{131}\text{I}$  per i tumori tiroidei differenziati. Valori di tireoglobulina sierica normali o elevati indicano la presenza di tessuto tiroideo residuo normale o maligno nei pazienti che ricevono dosi TSH-soppressive di l-tiroxina oppure dopo la sospensione del farmaco. Il problema principale degli attuali metodi di analisi immunometrica e radioimmunologica per la misurazione della tireoglobulina sierica è rappresentato dalla presenza di anticorpi anti-tireoglobulina, che generalmente portano a una sottostima dei livelli della proteina.

Test di captazione dello iodio radioattivo: questo test è svantaggioso in termini di costo, durata e disagio per il paziente. L'isotopo di scelta è lo  $^{123}\text{I}$ , il quale espone il paziente a una piccola dose di radiazioni che si esaurisce rapidamente. È molto utile nella diagnosi differenziale dell'ipertiroidismo, trattata nelle pagine seguenti. La captazione tiroidea dello  $^{123}\text{I}$  varia notevolmente a seconda dell'apporto alimentare di iodio ed è più bassa nei pazienti esposti a un eccesso dell'elemento. La captazione tiroidea dello  $^{123}\text{I}$  può essere utile per il calcolo della dose di  $^{131}\text{I}$  nel trattamento dell'ipertiroidismo.

Scintigrafia della tiroide: la scintigrafia con radioiodio o tecnezio  $^{99\text{m}}$  non viene impiegata di routine. È utile per evidenziare anomalie strutturali della ghiandola e per la valutazione di una malattia tiroidea nodulare, specialmente un nodulo solitario, per stabilire il suo stato funzionale, cioè se sia caldo o freddo.

