

Sezione I: Fisiologia e Fisiopatologia

1. Metabolismo dello iodio

Laura Proietti-Pannunzi, Salvatore Monti & Vincenzo Toscano

Lo iodio riveste un ruolo centrale nella fisiologia della ghiandola tiroidea, essendo sia un elemento fondamentale per la sintesi degli ormoni, che un regolatore della funzione tiroidea. L'**apporto** iodico viene assicurato all'organismo mediante composti iodati contenuti nel cibo, sale, acqua e preparazioni vitaminiche (*cfr tabella 4.1* per gli apporti consigliati). La ioduria (*cfr cap 12g*) è un eccellente parametro per la valutazione dell'apporto iodico.

Lo iodio viene rapidamente **assorbito** dal tratto gastrointestinale e distribuito nel compartimento extra-cellulare, dove afferisce anche la quantità di iodio derivata dal catabolismo degli ormoni tiroidei. In realtà la concentrazione nel compartimento extra-cellulare è molto bassa, a causa della rapida *clearance* dovuta alla captazione tiroidea e alla *clearance* renale.

Lo iodio viene **eliminato**, nella quasi totalità, per via renale; solo una minima parte viene eliminata con sudore, lacrime, saliva e bile.

Lo iodio raggiunge il citosol delle cellule follicolari tiroidee attraverso un meccanismo di trasporto attivo, mediato dal **canale Sodio-Iodio Symporter** (NIS), che ne assicura un *pool* prontamente disponibile per la sintesi di ormoni tiroidei, proteggendo l'organismo da una possibile carenza iodica. Il NIS trasporta, all'interno della cellula tiroidea, due ioni sodio insieme con una molecola di iodio. Affinché questo meccanismo si realizzi, le concentrazioni intra-follicolari di Na devono essere mantenute basse da una pompa Na-K ATP-asi, che sposta costantemente gli ioni Na fuori dalle cellule follicolari, permettendo al NIS lo spostamento degli ioni Na e I all'interno della cellula tiroidea.

Dopo l'ingresso nella cellula follicolare, lo iodio deve raggiungerne la porzione apicale, poiché solo in questa sede può essere organificato. Tale spostamento è garantito da un sistema di trasporto passivo, attraverso canali specifici regolati dall'interazione TSH-recettore, uno dei quali è la **pendrina**. Mutazioni di questa molecola sono responsabili della s. di Pendred (caratterizzata da alterata organificazione dello iodio, con gozzo e sordità neurosensoriale congenita, *cfr sez IIc*).

Raggiunta la porzione apicale della cellula, lo iodio viene ossidato dal perossido di idrogeno (H_2O_2) per opera dell'enzima **tireo-perossidasi** (TPO) e convertito in un prodotto intermedio attivo, che viene incorporato nei residui tirosilici della tireoglobulina (Tg) (*cfr cap 3d*). L' H_2O_2 viene generato da una di-idro-nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi in presenza di ioni calcio; anche questo processo è sotto il controllo del TSH. La TPO, inoltre, catalizza il legame dei residui iodio-tirosilici nella Tg, con formazione di composti mono-iodotirosinici (MIT) e di-iodotirosinici (DIT), precursori degli ormoni tiroidei. Infine lo iodio viene riutilizzato tramite **desiodazione** delle iodo-tirosine nel tireocita.

Numerosi sono i **modulatori del metabolismo iodico**:

- il **TSH** (*cfr cap 3a*) incrementa la captazione di iodio da parte della tiroide, stimolando la produzione di Tg, TPO, NIS e H_2O_2 e modificando la distribuzione della TPO nelle vescicole;
- la **quantità di iodio** disponibile modula il suo stesso metabolismo: la carenza porta ad un incremento del TSH, con successivo incremento della captazione e al rapido *turn-over* iodico; l'eccesso, invece, blocca l'ossidazione TPO- H_2O_2 (effetto di Wolff-Chaikoff) e riduce la sintesi di ormoni tiroidei;
- la **tireoglobulina**, in modo diretto ed indiretto, determina una soppressione della trascrizione di vari geni, fra cui NIS, TPO e TSH-R, regolando l'ossidazione dello iodio.

Bibliografia

Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001, 5: 407-12.

Thyroid manager.org chapter 1.

Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid* 1997, 7: 177-80.

Kopp P, Solis JC. Thyroid hormone synthesis. Section B. *Clinical management of thyroid disease*. Saunders Elsevier, 2009: pag 19-32.

Greenspan's *Basic and Clinical Endocrinology*. 8th edition. McGraw-Hill, 2007: pag 212-5.

Molina P. *Fisiologia Endocrina*. Lange Physiology Series. McGraw-Hill, 2004: pag 84-8.

2. Sintesi, trasporto e metabolismo degli ormoni tiroidei

**Cecilia Motta, Danuta Teresa Wolosinska,
Vincenzo Toscano & Salvatore Monti**

Sintesi

Gli ormoni tiroidei sono due: tiroxina (T_4) e 3,5,3'-triiodotironina (T_3). Sono composti da un anello fenolico, unito tramite un legame etere alla tirosina; entrambi contengono due atomi di iodio a livello dell'anello tirosinico (interno), mentre sull'anello fenolico (esterno) la T_4 ha due atomi di iodio e la T_3 ne ha solo uno.

La T_4 è prodotta esclusivamente dalla tiroide, mentre la T_3 è prodotta anche a livello di altri tessuti, mediante la desiodazione della T_4 .

La sintesi degli ormoni tiroidei avviene attraverso sei passaggi:

1. trasporto attivo dello ioduro attraverso la membrana basale del tireocita per opera di NIS (*cfr cap 1*);
2. trasporto passivo dello ioduro attraverso il tireocita fino alla porzione apicale;
3. ossidazione dello ioduro in iodio molecolare per opera di TPO;
4. iodazione dei residui tirosinici della Tg sempre per opera di TPO;
5. accoppiamento dei residui tirosinici all'interno della Tg, con formazione di T_3 e T_4 ;
6. proteolisi della Tg con liberazione in circolo di T_3 e T_4 .

La **tireoglobulina**, glicoproteina con peso molecolare (PM) di 660 kDa, è il marcatore ematico specifico del tessuto tiroideo, essendo prodotta esclusivamente dalle cellule follicolari della tiroide (*cfr cap 3a*). Viene sintetizzata e glicosilata nel reticolo endoplasmatico rugoso e poi incorporata in vescicole che si fondono con la membrana citoplasmatica apicale, rilasciandola nella matrice colloidale del lume follicolare. Solo allora i residui tirosinici iodati (mono- e di-iodotirosina, MIT e DIT) si accoppiano: due residui di DIT danno luogo alla formazione di T_4 , mentre un residuo di DIT e uno di MIT formano la T_3 . Per secernere T_4 e T_3 la Tg viene riassorbita dalla cellula follicolare tiroidea sotto forma di gocce di colloide, attraverso il meccanismo di pinocitosi o di formazione di pseudopodi. Le gocce di colloide si fondono quindi con i lisosomi, a formare i fago-lisosomi, in cui la Tg viene idrolizzata in ormoni attivi, precursori ormonali (iodo-tirosine) e aminoacidi. Gli ormoni sono quindi secreti nel compartimento extra-cellulare e successivamente entrano in circolo. Le iodo-tirosine vengono invece desiodate dalla iodo-tirosin-desiodasi e la maggior parte dello iodio liberato è quindi riutilizzata.

Trasporto

Gli ormoni tiroidei circolano nel sangue quasi esclusivamente legati a proteine di trasporto (tabella 2.1) (T_4 per più del 99.95% e T_3 per circa il 99.5%) e sono in costante equilibrio con le forme libere.

Tabella 2.1
Proteine di trasporto per gli ormoni tiroidei

Thyroxine-binding globulin (TBG)	Glicoproteina sintetizzata dal fegato, con PM di 54 kDa. Alta affinità per gli ormoni tiroidei ($T_4 > T_3$): trasporta circa il 75% della T_4 e l'80% della T_3 .
Trans-tiretina (TTR o TBPA)	Proteina formata da 4 subunità identiche, sintetizzata dal fegato, con PM complessivo di 55 kDa. Affinità per gli ormoni tiroidei 10 volte inferiore a quella della TBG: trasporta il 10% della T_4 ed il 5% della T_3 .
Albumina	Ne esistono quattro isoforme, con diversa affinità per gli ormoni tiroidei. Possiede un sito di legame ad alta affinità per T_4 e T_3 e più siti con legame debole: trasporta circa il 12% della T_4 .
Lipoproteine	Piccole quantità di ormoni tiroidei (3% della T_4) circolano legate alle lipoproteine, in particolare all'apo-lipoproteina A1, componente delle HDL.

Variazioni acute nella concentrazione degli ormoni tiroidei sono seguite da variazioni nella quota di ormone legato, che riporta alla precedente concentrazione di ormoni tiroidei liberi. Le proteine vettrici hanno quindi un'azione di **tampone**, che permette agli ormoni tiroidei di essere liberati se la secrezione tiroidea diminuisce o di essere legati se la loro secrezione aumenta. Analogamente, variazioni nella concentrazione delle proteine vettrici non sono associate a variazioni della concentrazione degli ormoni liberi, dato che contemporaneamente si modifica rapidamente la quota degli ormoni legati.

Meccanismo d'azione

L'attività della T_3 è 3-8 volte più potente di quella della T_4 .

Gli ormoni tiroidei che circolano liberi dal legame con le proteine di trasporto, entrano nella cellula, sia per trasporto attivo che per diffusione passiva. Una volta nella cellula, si legano a un **recettore nucleare** specifico (TR). TR, la cui **affinità per T_3 è 10 volte maggiore rispetto a quella per T_4** , è una proteina associata alla cromatina, in grado di legarsi al DNA in corrispondenza di particolari sequenze (TRE: *thyroid hormone-responsive element*), per attivare o reprimere geni bersaglio, con un ruolo anche nella differenziazione e nella divisione cellulare. Esistono due tipi di recettori nucleari, α e β , con diverse isoforme.

I TR possono anche modulare l'espressione genica indipendentemente dal legame al DNA, interagendo con fattori di trascrizione coinvolti in altre vie di segnale, e mediare **risposte rapide non-genomiche**, dopo associazione alla membrana plasmatica.

Metabolismo

L'**emivita** della T_3 nel siero è di circa 24 ore, mentre quella della T_4 è di circa 7-8 giorni. Circa l'80% della T_3 è prodotta a livello dei tessuti periferici dalla 5' **desiodazione** della T_4 , catalizzata da due enzimi differenti (tabella 2.2): circa il 65% è prodotta dall'isoforma di tipo II e il 35% da quella di tipo I. Il fegato ed il rene sono gli organi a maggior attività desiodasica.

Tabella 2.2
Desiodasi

Tipo I	Predominante a livello di fegato, rene e tiroide. Sensibile a propil-tiouracile (PTU), agisce su $rT_3 > T_4 > T_3$.
Tipo II	Predominante a livello di cervello, tessuto muscolare, ipofisi, cute e placenta. Non è inibito da PTU, agisce su $T_4 > rT_3$.
Tipo III	Ubiquitaria, molto simile all'isoforma di tipo I, ma catalizza la trasformazione di T_4 in rT_3 .

Circa il 35% della T_4 è quindi desiodata in T_3 da parte delle isoforme I o II, il 40% è desiodata in rT_3 (forma biologicamente inattiva) ed il 15% è secreto nella bile come glucuronide o come altro prodotto metabolico.

La maggior parte della T_4 e dei suoi metaboliti viene **escreta** nelle feci.

Bibliografia

- Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The thyroid: fundamental and clinical text*, 9th ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005: p 77.
- Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The thyroid: fundamental and clinical text*, 9th ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005: p 109.
- Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006, 116: 2571-9.
- Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984, 5: 151-84.
- Benvenega S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The thyroid: fundamental and clinical text*, 9th ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005: p 97.
- Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990, 11: 47-64.
- Hennemann G, Docter R, Friesema EC, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001, 22: 451-76.
- Yen PM. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: *The thyroid: fundamental and clinical text*, 9th ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005: p 135.

3. Ormoni, anticorpi e altri analiti: fisiologia, fisiopatologia e interferenze farmacologiche

**Marco Caputo, Romolo Dorizzi, Salvatore Monti,
Vincenzo Toscano & Sebastiano Vottari**

3a. TSH

(Per informazioni sull'utilizzo clinico cfr cap 12a, sul dosaggio cfr cap 21a)

Biochimica

Il TSH è una **glicoproteina eterodimerica** di 28-30 kDa appartenente ad una famiglia che comprende anche LH, FSH e hCG. Il TSH è costituito da due subunità, legate in modo stretto ma non covalente, codificate da due diversi geni:

- la subunità α , identica a quella di LH, FSH e hCG, è costituita da 92 aminoacidi, con 5 ponti disolfurici;
- la subunità β di 118 residui aminoacidici, con 6 ponti disolfurici, presenta un'identità del 30-80% con le altre glicoproteine.

L'assemblaggio degli oligosaccaridi e la maturazione del TSH si svolgono attraverso numerose tappe biosintetiche che avvengono nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi. I carboidrati delle due subunità svolgono un ruolo importante nel garantire conformazione, assemblaggio e stabilità corrette, prevenire la degradazione intra-cellulare, facilitare la secrezione e controllare distribuzione, *clearance* e degradazione.

Fisiologia

Il TSH ha **emivita** di circa un'ora.

La sua secrezione nell'uomo è **pulsatile**, senza differenze di sesso, con picchi di circa 0.6 mU/L ogni poco meno di due ore, sincronizzati con quelli della PRL ed indipendenti dal TRH. Frequenza ed ampiezza aumentano nel corso della serata, con un picco all'inizio del sonno, tra le 21 e le 2 del mattino successivo; la differenza tra nadir del pomeriggio e picco della notte può essere rilevante (fino a 3 mU/L). La **variazione circadiana** della secrezione di TSH è probabilmente conseguenza di variazioni del tono dopaminergico, che modula la stimolazione del TSH da parte del TRH; è mantenuta nell'ipertiroidismo e nell'ipotiroidismo lieve, ma è perduta nell'ipotiroidismo primario severo. La privazione del sonno può causare aumenti di TSH fino a 10 mU/L.

Sintesi e liberazione di TSH sono stimulate principalmente da **TRH**, peptide sintetizzato dai neuroni dei nuclei sopra-ottico e para-ventricolare dell'ipotalamo, che si lega a specifici recettori di membrana ipofisari. La secrezione di TRH, che ha effetto stimolatorio anche su PRL, è regolata principalmente dagli ormoni tiroidei con meccanismo inibitorio.

Il TSH si lega a specifici **recettori di membrana**, appartenenti alla superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G. Il recettore del TSH è facilmente attivato da numerose mutazioni (indotte sperimentalmente o che si verificano spontaneamente), evento meno frequente negli altri recettori accoppiati alle proteine G. La struttura particolare di questo recettore potrebbe essere messa in relazione alla sua particolare propensione ad essere attivato da auto-anticorpi. Il principale meccanismo di trasduzione del recettore del TSH è l'attivazione della proteina Gs, che, attraverso la formazione di cAMP, media la maggior parte degli effetti del TSH.

La regolazione dell'asse è principalmente giocata dal **feed-back negativo** esercitato dagli ormoni tiroidei: incrementi anche minimi sono in grado di sopprimere il TSH (e il TRH), mentre alla diminuzione corrisponde l'aumento di entrambi. I livelli di TSH sono quindi aumentati nell'ipotiroidismo e diminuiti nell'ipertiroidismo o nel caso di eccessivo introito di ormoni tiroidei (ipertiroidismo iatrogeno). Questo avviene soprattutto attraverso la quota di T_3 . Anche l'elevata concentrazione plasmatica di T_4 è in grado di inibire la secrezione di

TSH, come del resto altri ormoni e farmaci. Mentre i disordini primitivi tiroidei modificano sensibilmente i livelli circolanti di TSH, le patologie ipofisarie o ipotalamiche si manifestano soprattutto con la riduzione dei livelli di FT₄, mentre modificano scarsamente quelli di TSH. L'impiego dei moderni metodi di dosaggio del TSH non ha migliorato la diagnosi di queste condizioni.

Azioni

Il TSH deve essere glicosilato per essere attivo e la glicosilazione richiede l'interazione del TRH con il recettore specifico. Infatti, in alcune patologie ipotalamo-ipofisarie la **bioattività** del TSH può essere dissociata dalla attività immunologica rilevata con i comuni dosaggi. Per esempio nel paziente con ipotiroidismo centrale, la diminuzione di FT₄ si associa ad una concentrazione di TSH immunoreattivo (e quindi misurabile) all'interno dell'intervallo di riferimento o, addirittura, aumentata. La somministrazione cronica di TRH normalizza la glicosilazione, aumentando la sua affinità al recettore e la sua capacità di attivare l'adenilato-ciclastasi.

Il TSH ha un **ruolo** essenziale per la differenziazione e lo sviluppo della ghiandola tiroidea e per la sua attività funzionale:

- stimola iperplasia e ipertrofia dei tireociti;
- stimola captazione e organificazione dello iodio da parte del tireocita;
- stimola l'esocitosi della Tg nel lume follicolare, l'endocitosi nella colloide e la secrezione degli ormoni tiroidei in circolo.
- incrementa la vascolarizzazione ghiandola.

Tabella 3a.1

Alterazioni delle concentrazioni di TSH da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipertiroidismo primario (<i>cfr cap 9</i>) Ipopituitarismo Ipercortisolismo Depressione (più frequentemente) Malattia grave Anoressia Cachessia
Aumentate da	Ipotiroidismo primario (<i>cfr cap 8</i>) Tiroidite di Hashimoto (<i>cfr cap 7</i>) Fase di recupero da gravi malattie TSHoma (<i>cfr cap 11</i>) Resistenza agli ormoni tiroidei Secrezione ectopica di TSH (cancro polmone e mammella) Depressione (meno frequentemente)

Tabella 3a.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di TSH

<p>Diminuiti da (con i metodi di III generazione non diventa mai < 0.1 mU/L)</p>	<p>Ormoni tiroidei Dopamina (a dosi > 1 µg/kg) Serotonina Gastrina Corticosteroidi Testosterone Dobutamina (alte dosi) Somatostatina Trattamento con GH Bexarotene Metformina Bromocriptina Carbamazepina Eparina LevoDOPA Colecistochinina <i>Gastrin-releasing peptide</i> Neuropeptide Y Interleuchina 1β e 6 <i>Tumor necrosis factor</i></p>
<p>Aumentati da</p>	<p>TRH ADH Endorfine e oppiacei Adrenalina Estrogeni Antagonisti della dopamina (metoclopramide, domperidone) Amiodarone Litio Clomifene Aloperidolo Fenotiazine Prostaglandine <i>Glucagon-like peptide 1</i> Galanina Leptina</p>

Bibliografia

- Beck-Peccoz P, et al. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol* 1994, 131: 331-40.
- Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 793-800.

3b. FT₃ & FT₄

(per altre informazioni sulla fisiologia cfr cap 2, sull'utilizzo clinico cfr cap 12b, sul dosaggio cfr 21b)

Biochimica

T₃ e T₄ sono i due ormoni prodotti nei follicoli tiroidei (cfr cap 2) come risposta allo stimolo del TSH e circolano legate prevalentemente alla TBG.

Soltanto le **frazioni libere** (FT₃ = 0.3% della T₃ e FT₄ = 0.03% della T₄) sono biologicamente attive.

Fisiologia

L'effetto biologico a livello del tessuto bersaglio è mediato dall'interazione tra l'ormone attivo, T₃, e i suoi **recettori nucleari** ad alta affinità.

La T₃ svolge un ruolo chiave nel controllo a **feed-back** della tiroide: la FT₃ agisce infatti sull'ipofisi per inibire la secrezione del TSH: ad un aumento della concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti è associata una diminuzione o soppressione della concentrazione di TSH. Anche se questa è la situazione più frequente, esistono tuttavia dei casi in cui la correlazione tra FT₄ e TSH non è quella attesa. Devono essere considerati due aspetti importanti.

- La correlazione tra TSH e FT₄ non è lineare: se l'FT₄ si dimezza, il TSH non raddoppia ma aumenta di molte decine di volte; il TSH risulta quindi l'indicatore più sensibile degli ipo- e degli iper-tiroidismi lievi.
- il **feed-back** tra FT₄ e TSH non scatta nel momento in cui il limite di riferimento viene superato, ma quando viene raggiunto un determinato *set-point* per "l'innescò" del **feed-back**, che è specifico per ogni individuo: il **feed-back** di inibizione sul TSH si può verificare quindi a una concentrazione di FT₄ che, pur essendo all'interno dell'intervallo di riferimento per la popolazione generale, è "anomala" per quel particolare soggetto.

Il legame degli ormoni tiroidei alle proteine vettrici è un fenomeno reversibile, con un **equilibrio dinamico tra ormone legato e ormone libero**: le singole molecole sono in equilibrio tra *pool* libero e *pool* legato, rimanendo legate alle proteine per intervalli che dipendono dalle caratteristiche cinetiche della proteina a cui si sono temporaneamente legate. Per esempio, la singola molecola di T₄ rimane libera nel siero per intervalli di circa 1.25 millisecondi prima di rilegarsi per periodi intorno a 6.25 secondi. Quindi, in ogni istante, una frazione intorno allo 0.2-0.3% di tutte le molecole di T₄ è transitoriamente libera (frazione costante in condizioni di equilibrio "indisturbate", come quelle che si trovano in vitro). Se in un determinato momento rimuovessimo dal siero il *pool* di molecole di ormone libero, la concentrazione di FT₄ sarebbe ripristinata in 3-4 millisecondi.

Azioni

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per lo sviluppo e la differenziazione delle cellule, hanno un ruolo essenziale nello sviluppo neuronale e somatico in epoca fetale, regolano l'attività metabolica nei soggetti adulti; virtualmente, regolano la funzionalità di qualsiasi organo e apparato. T₃ e T₄ agiscono aumentando il metabolismo basale, intervengono sulla sintesi delle proteine e aumentano la sensibilità alle catecolamine; regolano inoltre il metabolismo delle proteine, dei lipidi e dei carboidrati. Sono coinvolte infine nella regolazione dell'utilizzo dei residui energetici da parte delle cellule.

Tabella 3b.1
Alterazioni delle concentrazioni di ormoni tiroidei da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipotiroidismo (<i>cf</i> cap 8) Sindrome da bassa T ₃ (<i>euthyroid sick syndrome</i> con TSH normale, in corrispondenza di malattie croniche, per esempio diabete mellito, o gravi malattie non tiroidee) Terzo trimestre di gravidanza
Aumentate da	Iperitiroidismo (<i>cf</i> cap 9) Resistenza agli ormoni tiroidei (<i>cf</i> cap 11) Ipotiroidismo in trattamento sostitutivo Soggetti eutiroidei possono avere fluttuazioni durante malattie acute e croniche non tiroidee

Tabella 3b.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di ormoni tiroidei

NB: la maggior parte dei farmaci interferisce sui livelli delle proteine di trasporto o con il legame degli ormoni a queste, senza influenzare quindi i livelli di ormoni liberi, che vengono dosati con le moderne tecniche

FT₄ diminuito da	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-tiroidei, litio, iodio, interferoni, interleuchina-2, mitotane, acido para-amino-salicilico, sulfaniluree, aminoglutetimide, ketoconazolo, resine, anti-retrovirali (stavudina), metadone • Fenobarbital, difenilidantoina, carbamazepina, rifampicina (del 20-40%) (per aumento del metabolismo e/o della desiodazione a T₃) • Eparina (nei metodi basati sull'”analogo”)
FT₄ aumentato da	Eparina (transitoriamente nei metodi con dialisi) Furosemide Acido meclofenamico
Aumentano FT₄ e diminuiscono FT₃ (per inibizione desiodazione)	Iodio Amiodarone Acido iopanoico (mdc per colecistografia) Glucocorticoidi (modestamente) Beta-bloccanti (propranololo) Propiltiouracile

Bibliografia

- Ekens R. *Free hormone assays. Nucl Med Commun* 1993, 14: 676-88.
- Demers LM, Spencer CA. *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 58: 138-40.
- Ekens R. *Analytic measurement of free thyroxine. Clin Lab Med* 1993, 13: 599-630.
- Kvetny J. *The significance of clinical euthyroidism on reference range for thyroid hormones. Eur J Intern Med* 2003, 14: 315-20.

3c. Anticorpi

(Per informazioni sull'utilizzo clinico cfr cap 12c e 12d, sul dosaggio cfr cap 21d e 21e)

Gli **anticorpi anti-perossidasi (AbTPO)** sono diretti contro la tireoperossidasi (TPO) situata nel reticolo endoplasmatico liscio delle cellule tiroidee, enzima che permette l'aggiunta dello iodio sui residui tirosinici della Tg per la sintesi della T₄ o della T₃. Nelle malattie autoimmuni tiroidee, il sistema immunitario libera anticorpi che attaccano erroneamente la TPO. Gli AbTPO, appartenenti alla classe IgG, sono associati alla malattia di Graves (nell'80% dei casi) e alla tiroidite linfocitaria cronica di Hashimoto (nel 90-95% dei casi). Livelli bassi di AbTPO possono essere presenti nel siero di pazienti affetti da altre patologie autoimmuni (per esempio lupus o sindrome di Sjögren) e, raramente, di soggetti apparentemente sani (particolarmente in donne anziane).

La Tg è uno dei *target* degli auto-anticorpi coinvolti nel processo autoimmunitario della tiroide (malattia di Graves e di Hashimoto). Gli **anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg)** appartengono principalmente all'isoforma IgG e sono dosabili nelle malattie autoimmuni della tiroide. Lievi e moderati incrementi degli AbTg possono essere presenti in sieri di pazienti con malattie autoimmuni non tiroidee (per esempio lupus o s. di Sjögren). Gli anticorpi anti-Tg possono essere positivi anche in pazienti affetti da cancro della tiroide.

L'ipertiroidismo è una patologia caratterizzata da un aumento dei livelli circolanti degli ormoni tiroidei. In alcuni casi, come nella malattia di Graves, l'ipertiroidismo è causato da **auto-anticorpi contro il recettore del TSH (TRAb)**. I TRAb mimano l'effetto del TSH sulla tiroide, provocando un aumento dei livelli plasmatici di T₃ e T₄.

Tabella 3c.1

Alterazioni della concentrazione di Ab anti-TPO da cause fisiopatologiche

Aumentata da	M. di Graves (cfr cap 9) Tiroidite di Hashimoto (cfr cap 7) Altre patologie autoimmuni (a basso titolo): lupus o s. di Sjögren Donne anziane
---------------------	---

Tabella 3c.2

Modificazioni farmaco-indotte della concentrazione di Ab anti-TPO

Diminuita da	Glucocorticoidi Farmaci immunosoppressivi
Aumentata da	Sulfonamidi Anti-convulsivanti

Tabella 3c.3

Alterazioni della concentrazione di Ab anti-Tg da cause fisiopatologiche

Aumentata da	M. di Graves (cfr cap 9) Tiroidite di Hashimoto (cfr cap 7) Carcinoma tiroideo differenziato (cfr cap 6a) Altre patologie autoimmuni (a basso titolo): lupus o s. di Sjögren
---------------------	---

Tabella 3c.4
Modificazioni farmaco-indotte della concentrazione di Ab anti-Tg

Diminuita da	Glucocorticoidi Farmaci immunosoppressivi
Aumentata da	Sulfonamidi Anti-convulsivanti

Tabella 3c.5
Alterazioni della concentrazione di TRAb da cause fisiopatologiche

Aumentata da	M. di Graves (<i>cf</i> r cap 9) Tiroidite di Hashimoto (<i>cf</i> r cap 7) Coriocarcinoma
---------------------	--

Tabella 3c.6
Modificazioni farmaco-indotte della concentrazione di TRAb

Diminuita da	Glucocorticoidi Farmaci immunosoppressivi
---------------------	--

Bibliografia

- Anderson JW, et al. Diagnostic value of thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 37: 937-44.
- Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity* 2008, 41: 46-54.
- National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Published Guidelines*.
- Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr* 2009, 21: 523-8.
- Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M. Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010, 7 Suppl 2: 198-203.
- Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009, 9: 113-6.
- Rapport B, McLachlan SM. The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid* 2007, 17: 911-22.

3d. Tireoglobulina

(Per informazioni sull'utilizzo clinico cfr cap 12e, sul dosaggio cfr cap 21c)

La Tg è la principale iodoproteina della tiroide ed è la componente più importante della colloide follicolare. È una grossa glicoproteina, del peso di 669 kDa, omodimero, prodotta pressochè esclusivamente dal tessuto tiroideo (con la sola, rarissima eccezione dello *struma ovarii*, un teratoma ovarico che contiene tessuto di derivazione tiroidea), che costituisce la forma con la quale vengono depositati nella tiroide gli ormoni attivi, T₃ e T₄, e i loro precursori, MIT e DIT (cfr cap 2).

La Tg è elevata in tutte le condizioni di aumento di volume della tiroide, indipendentemente dalla loro causa.

Tabella 3d.1
Alterazioni delle concentrazioni di tireoglobulina da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Ipotiroidismo da agenesia tiroidea (cfr sez IIc) Tireotossicosi <i>factitia</i> Ab anti-Tg
Aumentate da	Gozzo nodulare (cfr cap 4) Tiroidite cronica autoimmune (cfr cap 7) Tiroidite subacuta (cfr cap 7) Gozzo tossico (cfr cap 9) M. di Basedow (cfr cap 9) Carcinomi tiroidei differenziati (cfr cap 6a) Anticorpi eterofili

Tabella 3d.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di tireoglobulina

Diminuiti da	Ormoni tiroidei (alte dosi)
Aumentati da	TSH-ricombinante

Bibliografia

- Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie* 1999, 81: 463-7.
- Massart C, Maugendre D. Importance of detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves Disease. *Clin Chem* 2002, 48: 102-7.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13: 3-126.
- Griffith OL, Chiu CG, Gown AM, Jones SJ, Wiseman SM. Biomarker panel diagnosis of thyroid cancer: a critical review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008, 8: 1399-413.
- Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4: 223-33.
- Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 493-505.

3e. Calcitonina

(Per informazioni sull'utilizzo clinico cfr cap 12f, sul dosaggio cfr cap 21f)

Fisiologia

Anche se ci sono altre cellule di origine neuroendocrina all'interno della ghiandola tiroidea che contengono e secernono calcitonina (CT), le **cellule parafollicolari C** della tiroide sono la sorgente principale di CT circolante matura, un polipeptide di 32 aminoacidi con un ponte disolfuro e un'amide prolinica C-terminale che riveste un ruolo importante. La molecola matura deriva per successivi clivaggi da precursori di maggiori dimensioni, tra cui la pro-calcitonina, che sta suscitando interesse per le applicazioni cliniche ed è stata recentemente proposta come possibile sostituto della stessa CT.

L'effetto biologico principale di CT è l'**inibizione** del **riassorbimento osteoclastico** nelle ossa.

Tabella 3e.1
Alterazioni delle concentrazioni di calcitonina da cause fisiopatologiche

Diminuite da	Anticorpi anti-calcitonina
Aumentate da	Carcinoma midollare della tiroide (<i>cfr cap 6b</i>) Iperplasia delle cellule C parafollicolari Ipergastrinemia Ipercalcemia Insufficienza renale cronica Tiroidite cronica autoimmune (<i>cfr cap 7</i>) Iperparatiroidismo Pseudoiparatiroidismo tipo 1° Mastocitosi Tumori neuroendocrini (CT non aumenta dopo stimolo con calcio o pentagastrina): microcitoma polmonare, carcinoide, tumori delle isole pancreatiche, VIPoma, tumori prostatici

Tabella 3e.2
Modificazioni farmaco-indotte dei livelli di calcitonina

Diminuiti da	Adrenalina
Aumentati da	Inibitori di pompa protonica Glucocorticoidi Beta-bloccanti Glucagone

Bibliografia

- Van Veelen W, et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med* 2009, 266: 126-40.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19: 565-612.
- Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 919-22.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 163-8.
- AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules: American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.