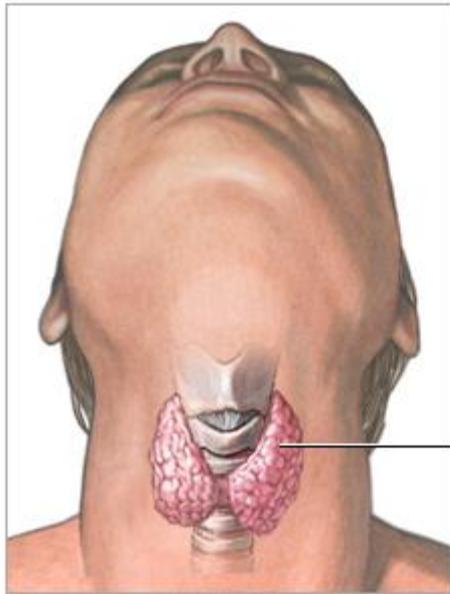


Farmaci tiroidei e antitiroidei



Thyroid gland

ADAM.

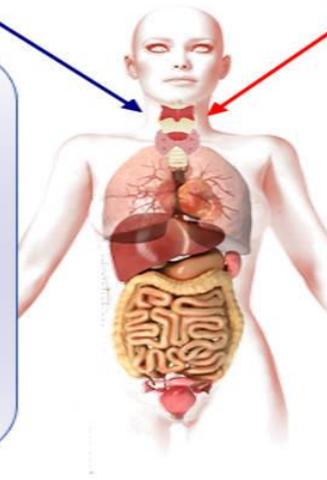
THYROID DYSFUNCTION

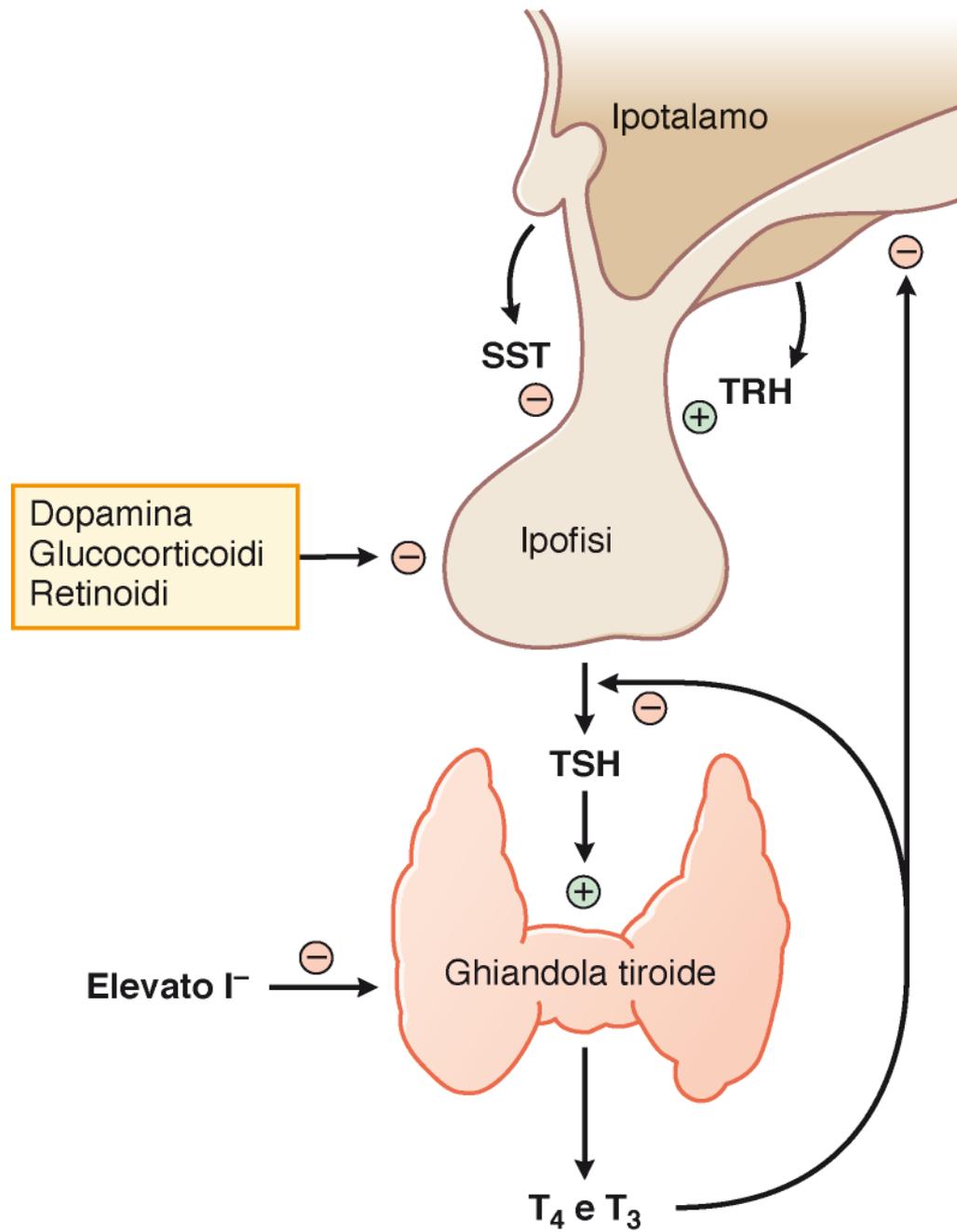
HYPO THYROIDISM

- DRY HAIR
- PUFFY FACE
- SLOW HEARTBEAT
- WEIGHT GAIN
- CONSTIPATION
- BRITTLE NAILS
- ARTHRITIS
- COLD INTOLERANCE
- DEPRESSION
- DRY SKIN
- FATIGUE
- MEMORY LOSS
- HEAVY MENSTRUAL PERIODS
- MUSCLE ACHES

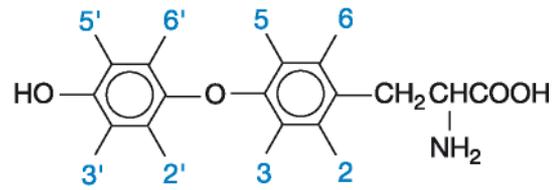
HYPER THYROIDISM

- HAIR LOSS
- BULGING EYES
- SWEATING
- RAPID HEARTBEAT
- WEIGHT LOSS
- REGULAR GAS
- SOFT NAILS
- SLEEPING DIFFICULTIES
- HEAT INTOLERANCE
- INFERTILITY
- IRRITABILITY
- MUSCLE WEAKNESS
- NERVOUSNESS
- SCANT MENSTRUAL PERIODS

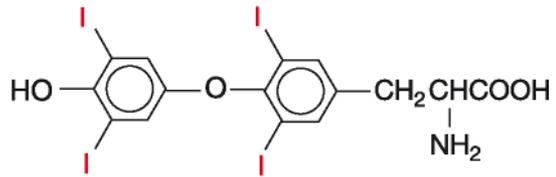




Tironina

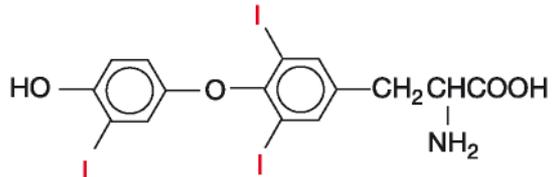


Tiroxina



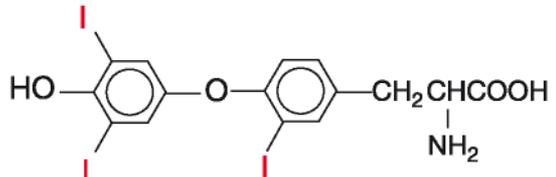
T₄

3,5,3'-Triiodotironina

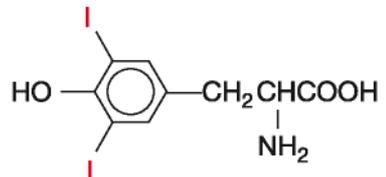


T₃

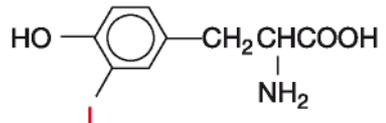
3,3',5'-Triiodotironina



Diiodotirosina



Iodotirosina



ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per il normale sviluppo, in particolare per il SNC, mantengono l'omeostasi metabolica e influenzano le funzioni di tutti gli organi e apparati.

I disturbi della tiroide sono malattie comuni.

Iper e ipo tiroidismo sono associati a manifestazioni cliniche importanti.

Screening neonatale per ipotiroidismo congenito.

La terapia sostitutiva riduce marcatamente ritardo mentale e cretinismo

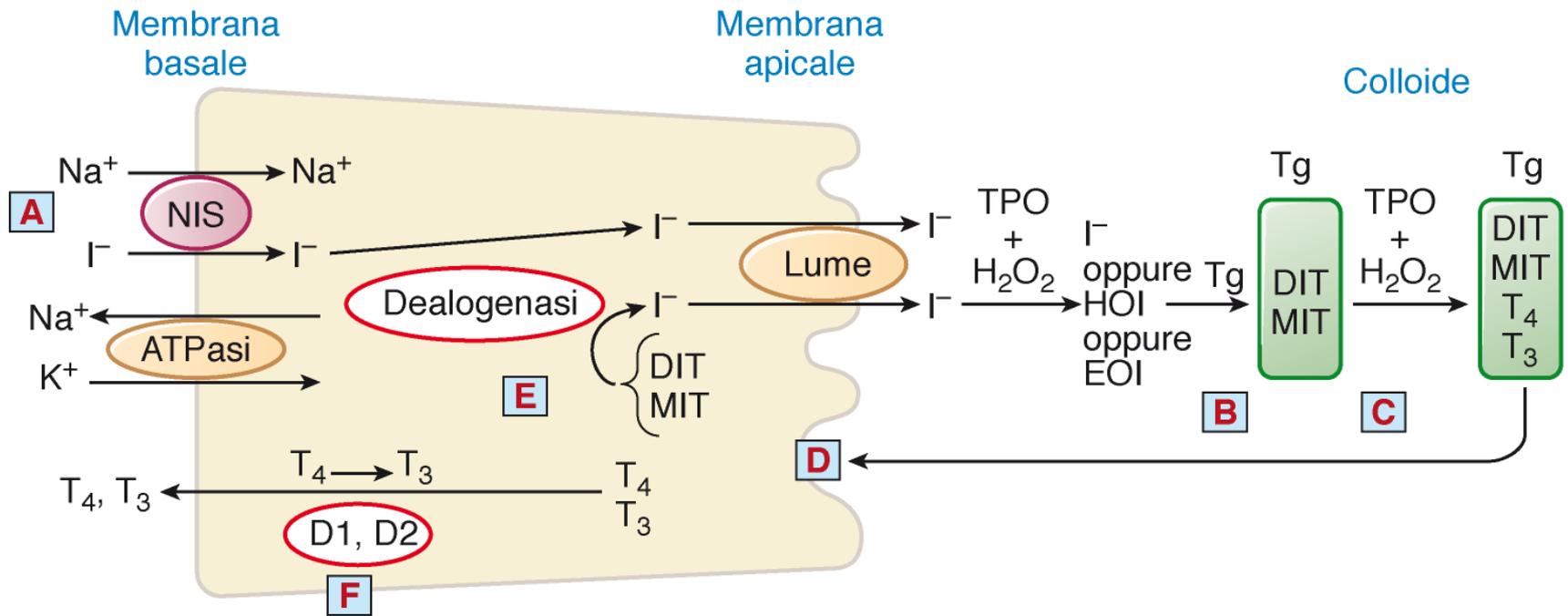
Per la maggior parte dei disturbi della tiroide e' disponibile un trattamento adeguato

biosintesi ormoni tiroidei

La sintesi degli ormoni tiroidei e' complessa e inefficiente. Gli ormoni sono sintetizzati e immagazzinati come residui aa della TIREOGLOBULINA. Questa proteina costituisce la gran parte della SOSTANZA COLLOIDALE.

Le tappe della biosintesi degli ormoni tiroidei sono le seguenti:

1. Captazione ioduro
2. Iodazione dei gruppi tirosinici contenuti nella tireoglobulina
3. Accoppiamento dei residui di iodotirosina per generare iodotironine
4. Riassorbimento tireoglobulina all'interno della cellula
5. Proteolisi della tireoglobulina
6. Riciclo dello ioduro da deiodazione di T_2 e T_1
7. Conversione di T_4 a T_3 in periferia



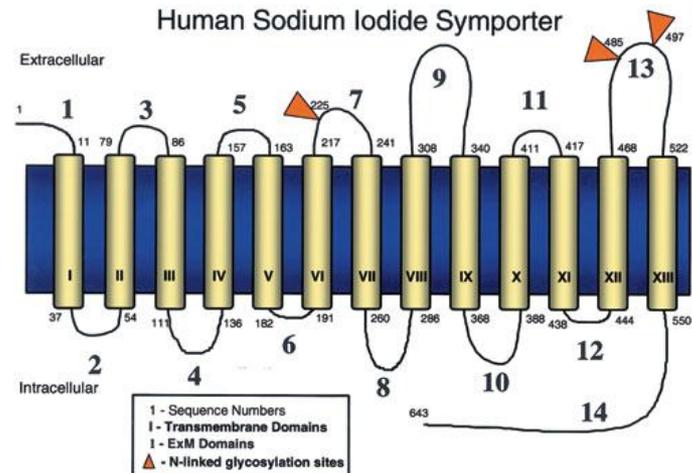
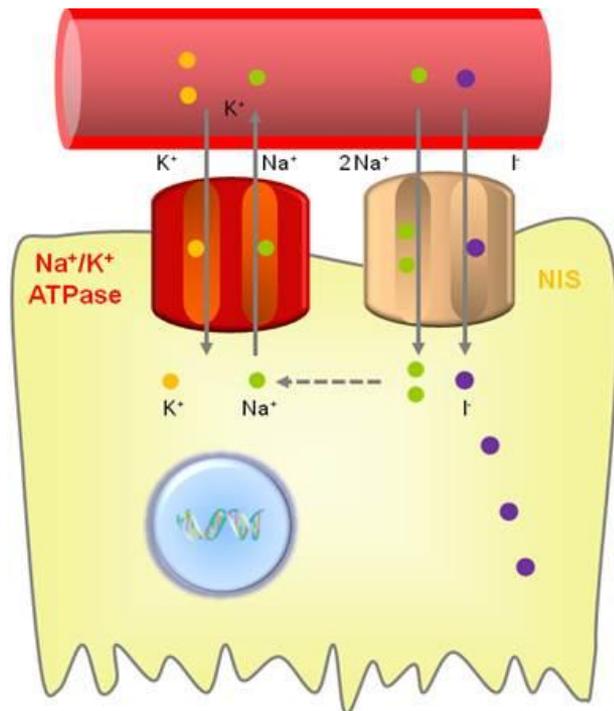
LEGENDA

PASSAGGI METABOLICI	INIBITORE
A Trasporto dello ioduro	ClO ₄ ⁻ , SCN
B Iodazione	PTU, MMI
C Reazione di accoppiamento	PTU, MMI
D Riassorbimento della colloide	Colchicina, Li ²⁺ , I ⁻ Dinitrotirosina
E Deiodazione di DIT + MIT	
F Deiodazione di T ₄	PTU

Captazione dello iodio

La tiroide capta lo iodio attivamente e efficacemente tramite una proteina specifica NIS.

Il rapporto di concentrazione di ioduro nella tiroide e nel plasma e generalmente compreso tra 20 e 50 ma puo salire fino oltre 100 sotto stimolazione da TSH che stimola la espressione genica di NIH e la sua espressione in membrana.

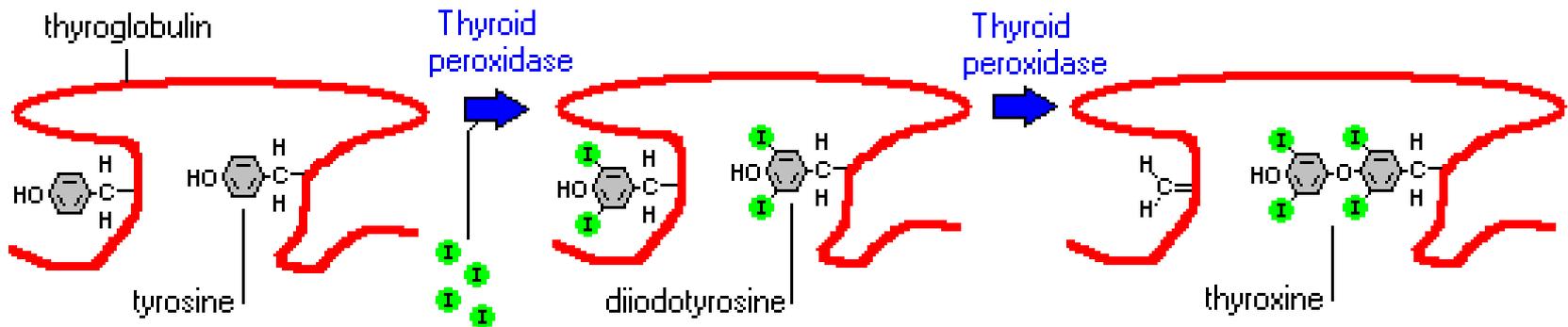


Ossidazione e iodazione

La ossidazione dello ioduro nella sua forma attiva e' compiuta da un enzima contenente un gruppo eme che utilizza H_2O_2 . La perossidasi e legata alla membrana della superficie apicale della cellula tiroidea.

La reazione determina la formazione di monoiodio e diiodotirosina nella tireoglobulina immediatamente prima del suo immagazzinamento nel lume del follicolo.

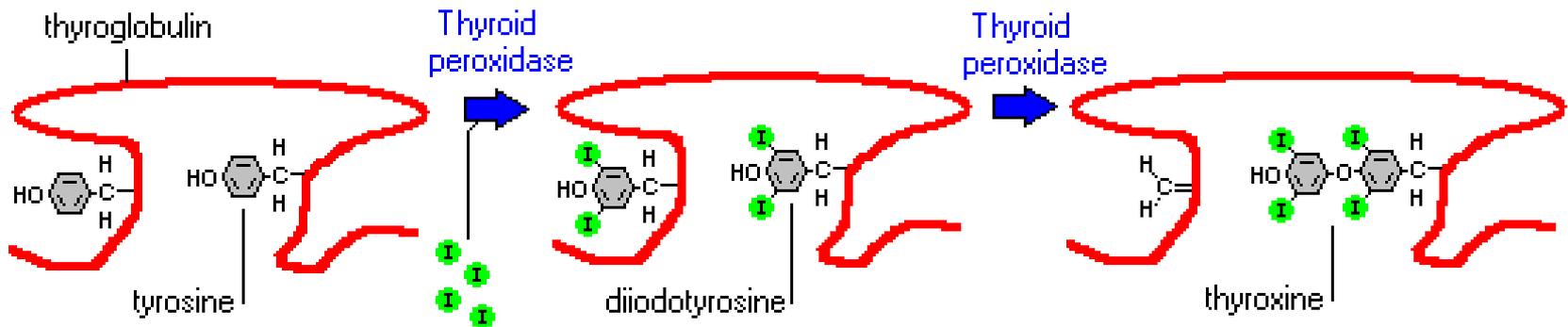
La produzione di H_2O_2 e' calcio dipendente; e' quindi probabile che TSH stimoli anche l'organizzazione dello ioduro.



Formazione di T4 e T3

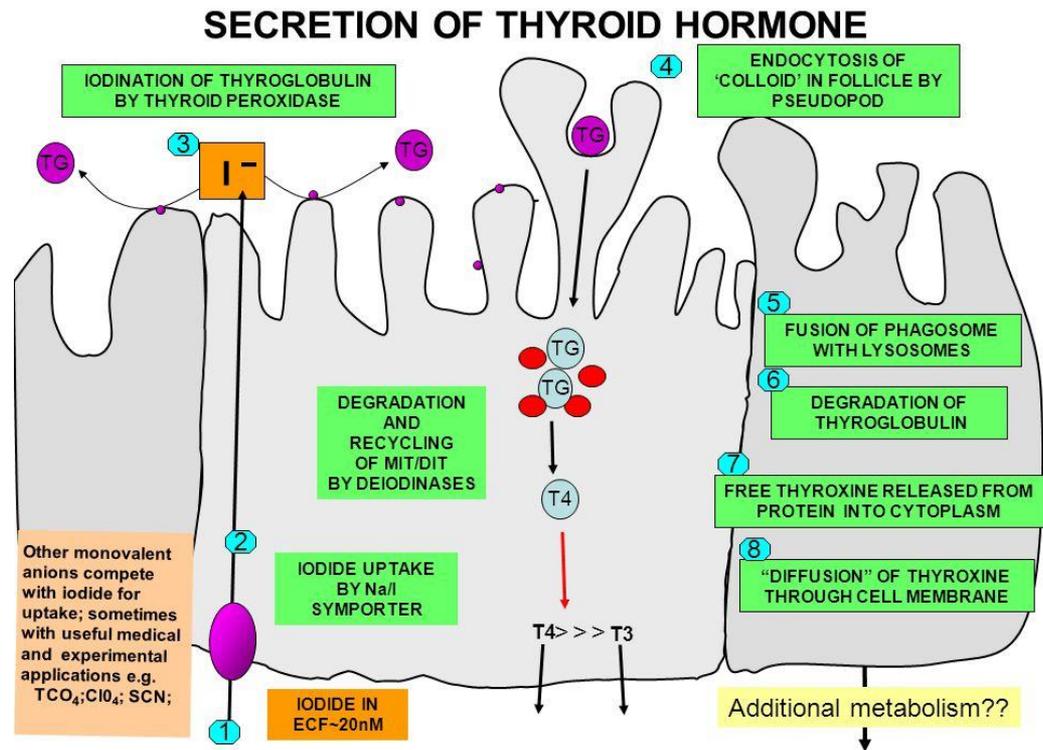
L'ultima tappa della sintesi e' l'accoppiamento di due residui di diiodotirosina per formare tiroxina (T4) o di residui di diiodotirosina e monoiodotirosina per formare triiodotironina (T3).

Queste reazioni sono catalizzate dalla perossidasi tiroidea.



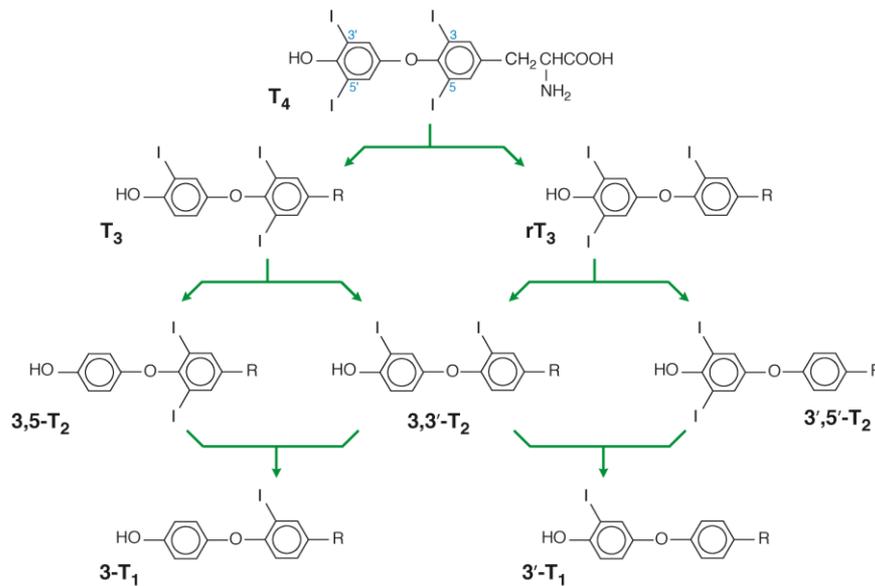
Riassorbimento e proteolisi della tireoglobulina

La colloide viene endocitata dal lume follicolare. Le goccioline di colloide si fondono con i lisosomi. Poiche' T4 e T3 sono immagazzinate nella tireoglobulina questa deve essere completamente degradata nei suoi costituenti aa per rilasciare gli ormoni. La proteina e formata da circa 300 aa di cui solo 2-5 sono tiroxine – questo processo e' assolutamente stravagante.

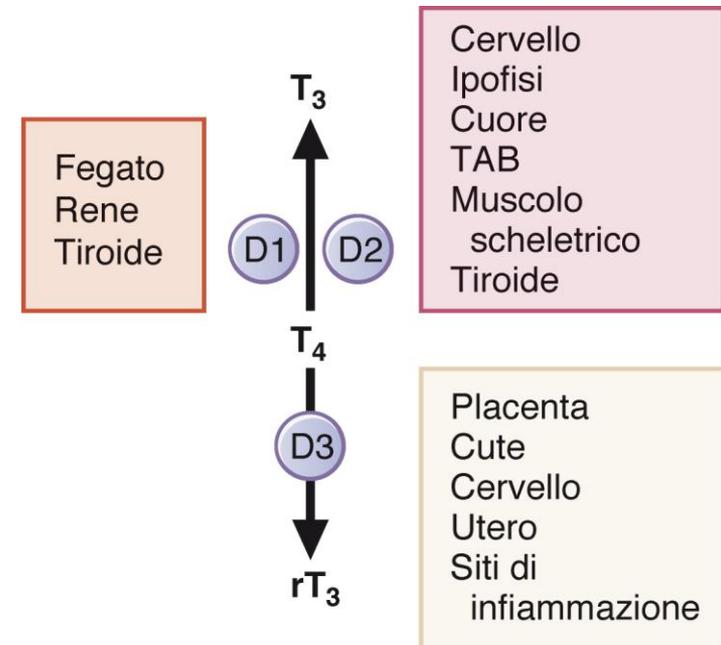


Metabolismo ormoni tiroidei

I livelli di T2 circolante sono circa 100 volte superiori di quelli di T3. La attività biologica degli ormoni tiroidei e' in grande maggioranza dovuta a T3. la conversione di T4 a T3 e' mediata dall'enzima iodotironina deiodasi che produce anche le forme inattive dell'ormone.



Isoenzimi della deiodasi: D1, D2, D3



Trasporto degli ormoni tiroidei

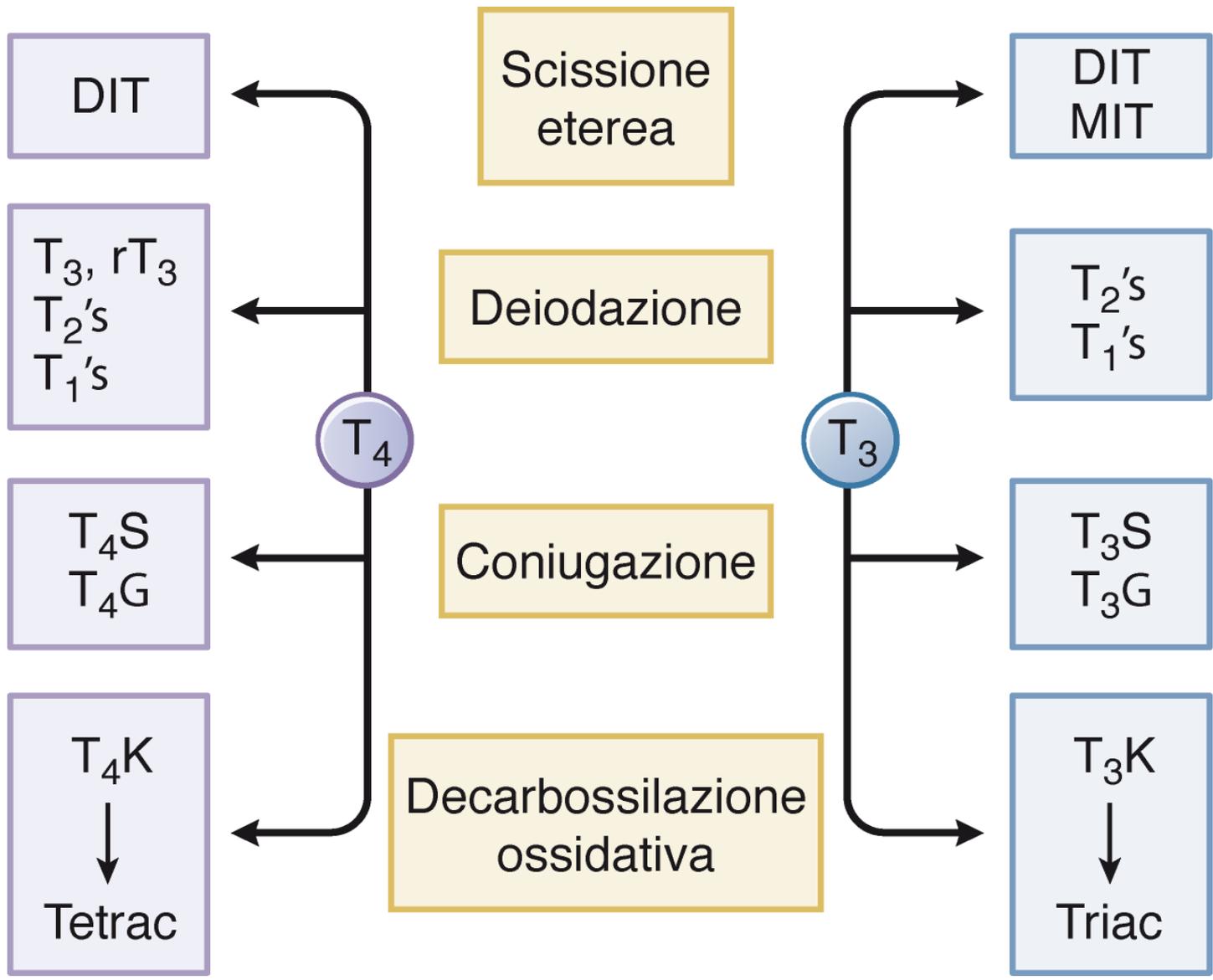
La globulina legante la tiroxina (TBG) e' il principale carrier degli ormoni tiroidei.

Il legame degli ormoni tiroidei alle proteine plasmatiche (> 99%) li protegge del metabolismo e dalla escrezione assicurando una lunga emivita.

La tiroxina ha una emivita di circa una settimana che si riduce a 3-4 giorni in corso di ipertiroidismo e aumenta a 9-10 giorni in corso di ipotiroidismo.

Thyroid hormone transport

- Three major transport proteins:
 - Thyroxine-binding globulin (TBG)
 - Thyroxine-binding prealbumin (TBPA)
 - Albumin
- Free (unbound) hormones are active
- Proportion of "free" hormones:
 - 0.04% of T_4
 - 0.4% of T_3



Azioni biologiche degli ormoni tiroidei

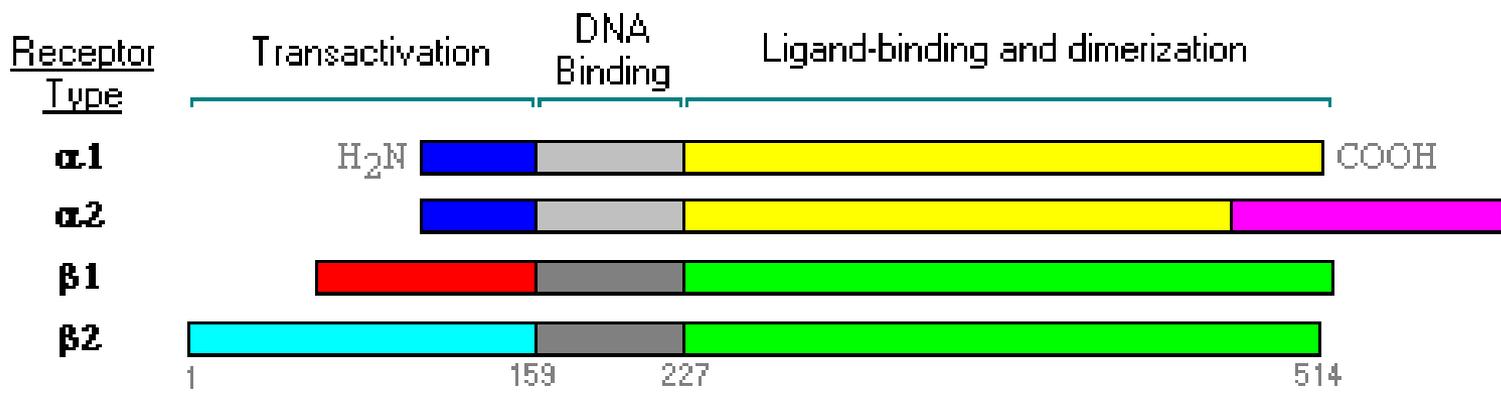
La azione degli ormoni tiroidei e' dovuta al legame di T3 ai recettori per gli ormoni tiroidei (TR).

T3 si lega a TR con una affinita' 10 volte maggiore di T4.

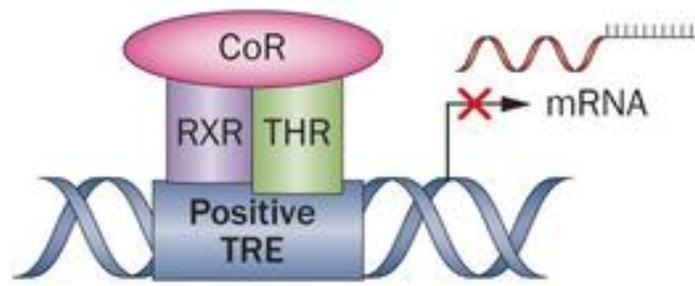
TR si legano a specifiche sequenze di DNA denominate TRE (T responsive elements).

Tra i TRE troviamo i geni che codificano per TRH e TSH

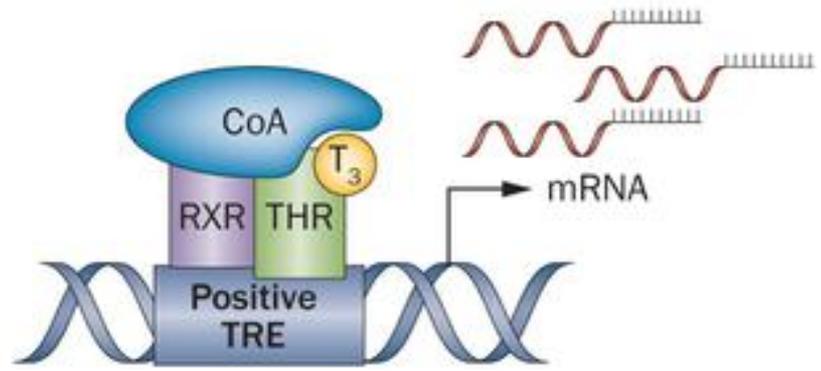
Sono descritti anche effetti non genomici degli ormoni tiroidei (almeno in parte mediati da TR citoplasmatici)



T₃-ligand-independent repression



T₃-ligand-dependent transactivation



Principali effetti clinici degli ormoni tiroidei

Crescita e sviluppo [da girino a rana]

Gli ormoni tiroidei rivestono un ruolo critico nello sviluppo cerebrale. Il deficit di ormone durante il periodo della neurogenesi (che si protrae fino a 6 mesi dopo il parto) provoca ritardo mentale irreversibile (cretinismo: ritardo mentale, nanismo, il bambino e' inattivo e apatico).

Cretinismo endemico e sporadico

La somministrazione sostitutiva di ormone previene il cretinismo.

IPOTIROIDISMO: SCREENING MEDIANTE TSH

Ipotiroidismo congenito:

- Screening sistematico, obbligatorio per legge, alla nascita, dal sangue del cordone ombelicale raccolto su cartoncino (circa 1 caso ogni 2.000 nati)

Ipotiroidismo acquisito:

- Non codificato, auspicabile almeno una volta nella vita in tutti i soggetti di età superiore a 40-45 anni;
- raccomandato in caso di familiarità per malattie della tiroide

Principali effetti clinici degli ormoni tiroidei

Effetti termogenici

Gli ormoni tiroidei sono necessari sia per la termogenesi obbligatoria sia per quella adattativa. La termogenesi è particolarmente sensibile agli ormoni tiroidei nell'intervallo fisiologico.

Effetti cardiovascolari

I pazienti iper presentano tachicardia, aumento gittata cardiaca, ipertrofia cardiaca, diminuzione resistenze periferiche, aumento della pressione differenziale. La fibrillazione atriale è frequente. I pazienti ipo presentano bradicardia, versamento pericardico, aumento resistenze periferiche, diminuzione pressione differenziale.

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo e' il disturbo piu comune della funzione tiroidea

L'ipotiroidismo derivante da carenza di iodio e' ancora uno dei problemi sanitari piu comuni nel mondo.

Nelle aree non endemiche, la tiroidite di hashimoto (Ab contro recettore TSH, contro perossidasi, piu raramente contro TBG) rende conto della maggior parte dei casi di ipotiroidismo.

Primario (deficit tiroideo)

Secondario (deficit ipofisario)

Terziario (deficit ipotalamico)

Segni e sintomi dell' **Ipotiroidismo**

Sistema nervoso centrale

- Scarsa memoria e concentrazione

- Sordità

Faringe

- Raucedine

Cuore

- Bradicardia
- Versamento pericardico

Muscolatura

- Riflesso di rilassamento ritardato

Estremità

- Freddo
- Sindrome del tunnel carpale

Generale

- Fatica
- Percezione di freddo
- Perdita di peso con scarso appetito
- Perdita di capelli

Polmoni

- Fiato corto
- Versamento pleurico

Pelle

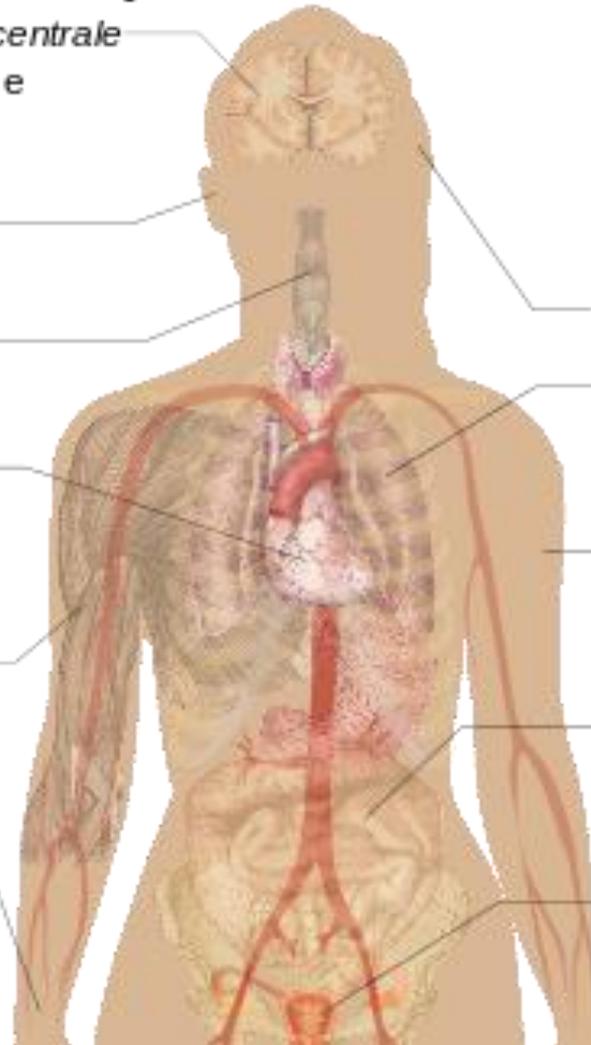
- Parestesia
- Mixedema

Intestino

- Costipazione
- Ascite

Apparato riproduttivo

- Menorragia



Ipertiroidismo

Nel 60-90% dei casi l'ipertiroidismo e' dovuto alla malattia di Graves-Basedow (tiroidite autoimmune, IgG attivanti recettore TSH, gozzo diffuso).

Nel 50% dei pz e' presente il tipico esoftalmo

La forma piu grave di ipertiroidismo e' la condizione definita tempesta tiroidea (febbre, agitazione e confusione, poi coma, exitus 20%)

SINTOMI DELL'IPERTIROIDISMO

Nervosismo

Aumento dell'appetito
con riduzione del peso

Stanchezza

Alterazione
del ciclo mestruale

Debolezza muscolare

Aumento della
attività intestinale

Sudorazione e
intolleranza al caldo

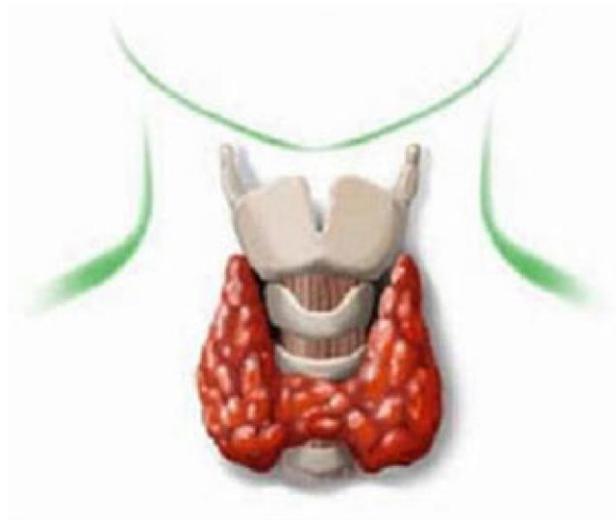
Cute calda e liscia

Tremori

Iperreflessia

Palpitazioni

Detrazione della palpebra
(occhi sporgenti)



Usi terapeutici dell'ormone tiroideo

Le principali indicazioni per uso terapeutico degli ormoni tiroidei sono

Terapia sostitutiva nei pz ipotiroidei

Terapia di soppressione TSH nei pz con cancro della tiroide

Levotiroxina (L-T4)

Liotironina (L-T3)

Usi terapeutici dell'ormone tiroideo

Terapia sostitutiva nei pz ipotiroidei

Viene utilizzata Levotiroxina sulla base della prolungata durata di azione. I livelli stazionari di T3 sono garantiti dalla azione delle deiodasi.

Lo scopo della terapia è normalizzare i livelli di TSH (ipotiroidismo primario) o di T4 libera (secondario e terziario) e ovviamente alleviare i sintomi dell'ipotiroidismo.

La dose sostitutiva giornaliera di Levotiroxina per il soggetto adulto è 1.7 ug/kg ma il pz va seguito nel tempo in quanto molti farmaci e condizioni influenzano la terapia orale con Levotiroxina

Usi terapeutici dell'ormone tiroideo

Ipotiroidismo durante la gravidanza

Durante la gravidanza e' spesso necessario aumentare la dose di Levotiroxina. Studi hanno documentato che un ipotiroidismo subclinico e' associato con alterazioni dello sviluppo psicomotorio dei bambini.

Tutti i dati suggeriscono quindi che qualsiasi forma di ipotiroidismo va trattata con particolare attenzione in gravidanza.

Usi terapeutici dell'ormone tiroideo

Coma mixedematoso

Rara sindrome che costituisce la manifestazione estrema di un grave e perdurante ipotiroidismo. Si tratta di una emergenza medica (la mortalità raggiunge il 60%).

Ipotermia

Depressione respiratoria

Coma

Oltre ai provvedimenti di supporto vengono in genere somministrati glicocorticoidi.

Per questa condizione vengono somministrati endovena Levotiroxina + Liotironina (che viene poi sospesa un volta che il pz è stabilizzato e riprende coscienza).

Usi terapeutici dell'ormone tiroideo

Ipotiroidismo congenito

Se la terapia viene iniziata nelle prime 2 settimane di vita si raggiunge uno sviluppo fisico e mentale normale

Cancro della tiroide

Il trattamento di questi tumori e' rappresentato dalla chirurgia, radio iodio e terapia con Levotiroxina per sopprimere TSH. Il TSH costituisce un fattore di crescita per questi tumori.

Effetti avversi ormoni tiroidei

Gli effetti avversi ascrivibili agli ormoni tiroidei sono visibili solo in caso di sovradosaggio e sono del tutto simili agli effetti descritti nei casi di ipertiroidismo.

Va menzionato il fatto che soprattutto in età avanzata gli ormoni tiroidei aumentano il rischio di

Fibrillazione atriale

Osteoporosi

Farmaci antitiroidei

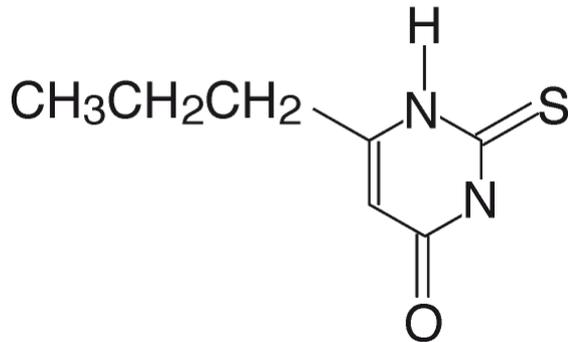
Numerosi composti sono in grado di interferire con la sintesi, il rilascio, e l'azione degli ormoni tiroidei.

I principali farmaci antitiroidei possono essere classificati nelle seguenti categorie:

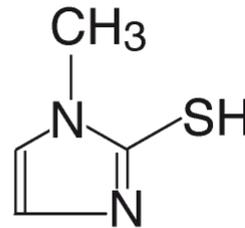
- Farmaci che interferiscono con la sintesi
- inibitori ionici che bloccano il trasporto dello iodio
- lo iodio stesso che a elevate concentrazioni diminuisce la sintesi e il rilascio
- Lo iodio radiattivo

Farmaci antitiroidei

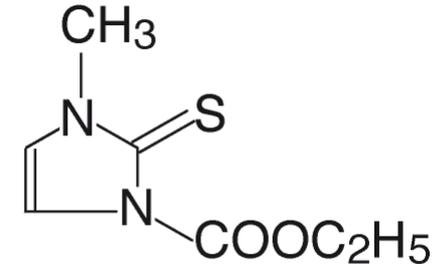
Propiltiouracile



Metimazolo



Carbimazolo



Meccanismo di azione

Questi farmaci inattivano la perossidasi bloccando quindi la incorporazione dello iodio e la formazione di T3 e T4.

Solamente quando l'ormone preformato e' esaurito le concentrazioni di ormoni circolanti iniziano a diminuire e compaiono gli effetti clinici.

	Propiltiouracile	Metimazolo
Legame prot plasmatiche	75%	-
emivita	75 min	4-6 ore
Volume distribuzione	20 l	40 l
Concentrato nella tiroide	si	si
Matabolismo nel pz epatopatico	normale	diminuito
Posologia	1-4 volte die	1-2 volte die
Passaggio placentare	basso	basso
Livelli nel latte	bassi	bassi

Effetti sfavorevoli e precauzioni

- Allergia
 - Rash cutanei
- Agranulocitosi
 - Controllare emocromo frequentemente
- Ipotiroidismo da sovradosaggio
 - Eventuale associazione con T4
- Raramente
 - Cefalea, mialgie, epatite
- Escrezione transplacentare e mammaria
 - Minore con propiltiouracile

Usi terapeutici

Questi farmaci vengono utilizzati per il trattamento dell'ipertiroidismo in tre distinti modi:

- Trattamento definitivo per il controllo della malattia in attesa di remissione spontanea nel morbo di graves
- In associazione con iodio radioattivo per accelerare la guarigione mentre si attendono gli effetti della terapia radiante
- per controllare la malattia in attesa di un intervento chirurgico

Risposta al trattamento

Un miglioramento dello stato tireotossico di solito si osserva da 3 a 6 settimane dopo l'inizio della terapia.

Il controllo dell'ipertiroidismo e' generalmente associato a una riduzione di volume del gozzo.

Quando cio' si verifica la dose di farmaco va progressivamente diminuita. In caso di passaggio a ipotiroidismo si inizia T4.

Remissioni

Non sono purtroppo prevedibili.

La riduzione di volume del gozzo e' segno prognostico positivo.

Inibitori ionici

Sono sostanze che interferiscono con la concentrazione dello ioduro nella tiroide. Sono anioni che si comportano come lo ioduro
Tiocianato, perclorato, fluoborato

L'interesse per queste sostanze è più tossicologico che farmacologico.

ioduro

Lo ioduro e' il rimedio piu' antico dei disturbi della tiroide. Il suo uso come farmaco antitiroideo e' paradossale e la spiegazione di questo paradosso e ancora incompleta.

Lo ioduro limita il suo stesso trasporto. Inoltre acutamente inibisce la sintesi di iodotirosine e iodotironine (effetto Wolff-Chaikoff).

Infine alte concentrazioni plasmatiche di ioduro inibiscono il rilascio di ormoni tiroidei. Questa azione e' rapida ed efficace particolarmente nelle tireotossicosi grave.

Tutti questi effetti hanno un picco dopo 10-15 giorni e poi tendono a scomparire con il protrarsi del trattamento

Usi terapeutici

Nel trattamento dell'ipertiroidismo lo ioduro viene utilizzato nel periodo preoperatorio in preparazione alla tiroidectomia e in associazione con altri farmaci e con beta bloccanti nel trattamento delle crisi tireotossiche.

Dosi 6 mg die

Effetti avversi

Ipersensibilita (angioedema, emorragie cutanee, malattia da siero)

Iodismo (bruciore alla bocca e alla gola, starnuti, stordimento, tutti sintomi reversibili alla sospensione)

Iodio radioattivo

^{123}I , emivita 13h, gamma emittente – scopi diagnostici

^{131}I , emivita 8 gironi, beta e gamma emittente –
utilizzato per la radioterapia

7-10K rad per grammo di tessuto tiroideo

Dopo alcune settimane di trattamento i sintomi dell'ipertiroidismo progressivamente diminuiscono per fino a 2 – 3 mesi. Bisogna aspettare 6 12 mesi prima di prendere in considerazione un secondo trattamento.

Molti vantaggi e unica controindicazione gravidanza

Il principale svantaggio e l'elevata incidenza di ipotiroidismo.

Indicazioni Iodio radioattivo

La principale indicazione e' ipertiroidismo nei pazienti anziani e in quelli cardiopatici. Inoltre vengono trattati con iodio radioattivo i pazienti che hanno subito una tiroidectomia subtotale con recrudescenza dell'ipertiroidismo. Infine e' indicato nei pz con gozzo nodulare tossico dato che la malattia non va incontro remissione spontanea.

Controindicazioni: gravidanza