

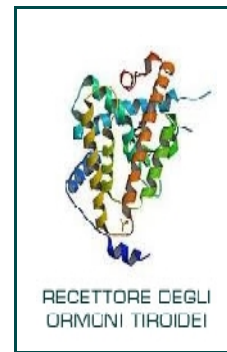


Dr. Vincenzo Piazza

SINDROME DA RESISTENZA AGLI ORMONI TIROIDEI (THR) o SINDROME DI REFETOFF

La **Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei**, descritta per la prima volta da Refetoff, è una patologia molto rara (circa 1000 casi riportati in letteratura), geneticamente determinata e causata da una mutazione a livello del recettore nucleare dell'ormone tiroideo (*TR-beta*).

In letteratura vengono descritti oltre cento diversi tipi di mutazioni del gene Beta degli ormoni tiroidei (TRbeta): delezioni, mutazioni puntiformi, inserzioni, duplicazioni) in cui non mi soffermo, essendo l'impronta dell'articolo preminentemente clinica. Tutte le mutazioni, comunque si localizzano nella sequenza genica della parte del recettore che lega l'ormone tiroideo (T329N, R383H, T337A, V336M, etc).



La mutazione più ricorrente è di tipo puntiforme con sostituzione di un singolo nucleotide. E' descritta in letteratura una sola famiglia con trasmissione autosomica recessiva in cui è stata documentata una completa delezione del gene TR-beta o delle altre forme di TR, con mancata sintesi del recettore per gli ormoni tiroidei.

In sei famiglie non è stata trovata alcuna mutazione del TR beta ed è probabile che in questi casi, a determinare la sindrome da resistenza sia un difetto di cofattori nucleari necessari al legame tra l'ormone tiroideo e il recettore.

Nelle forme a trasmissione recessiva, la forma grave di resistenza si verifica solo in caso di omozigosi. In caso di eterozigosi il fenotipo è normale.

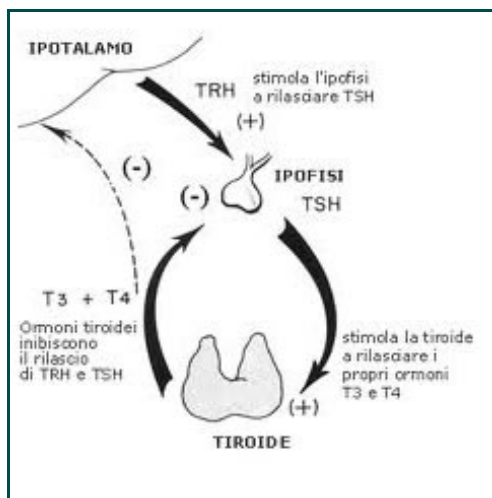
Nel 75-80% dei casi si presenta in forma ereditaria-familiare con trasmissione autosomica dominante (solo in una famiglia si è evidenziata una trasmissione autosomica recessiva).

L'incidenza è di circa 1/ 50.000 o 1/ 40.000 feti nati vivi a seconda delle fonti.

Si caratterizza per la più o meno intensa compromissione del meccanismo di feed-back esercitato fisiologicamente sull'ipofisi dagli ormoni tiroidei, per il quale le cellule ipofisarie che secernono TSH vengono normalmente inibite dalla presenza in circolo degli ormoni FT4 ed FT3.

In particolar modo è l'FT3 ad inibire per feed back il TSH.

Per la ridotta sensibilità alla presenza in circolo degli ormoni tiroidei, a causa della mutazione recettoriale, le cellule ipofisarie dei soggetti affetti producono TSH in eccesso, il quale stimola e induce la tiroide a secernere maggiori quantità di ormoni FT4 e FT3.



La resistenza agli ormoni tiroidei può essere "generalizzata" (forma eu-ipotiroidea), cioè a carico delle cellule di più organi, oppure soltanto "ipofisaria" (forma ipertiroidea), cioè a carico esclusivamente (o quasi) delle cellule ipofisarie.

Nel caso della *Resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei (90% dei casi)*, il soggetto, pur avendo concentrazioni sieriche elevate sia di ormoni tiroidei che di TSH, non lamenta alcuna sintomatologia da ipertiroidismo.

Tuttavia tale condizione di THR generalizzata è stata associata ad alcuni disordini da iperattività o ad alcune forme di deficit dell'attenzione.

Nel caso invece della *Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei (8% dei casi)*, i pazienti manifestano, sin dall'età pediatrica, i sintomi ed i segni tipici dell'ipertiroidismo.

La resistenza parziale solo periferica è ancor più rara (< del 2%).

Alcuni casi possono riguardare solo difetti della conversione della Ft4 in Ft3 con sindromi da resistenza parziale che è stata associata a fibromialgia o a sindrome da affaticamento cronico. In tali casi vi può essere un'elevata rT3 nel sangue.

Qualcuno ha proposto, nei casi di affaticamento cronico o deficit dell'attenzione di provare piccole dosi di FT3 anche con concentrazioni ematiche normali di FT4 ed FT3 basandosi sul presupposto che il deficit è periferico (ipotiroidismo tissutale da deficit di conversione periferica da FT4 in FT3 e aumento della rT3).

Nel 18-25 % dei casi di resistenza agli ormoni tiroidei può associarsi sordità neurosensoriale.

Le forme da THR vanno differenziare dalle forme di "pseudoresistenza" agli ormoni tiroidei, in corso di tireopatie autoimmuni, in cui la presenza di anticorpi anti T4 o anti T3, interferiscono con i dosaggi ormonali e richiedono dosi sproporzionatamente elevate di L-T4 per sopprimere il TSH . Tali forme di pseudo resistenza sono su base autoimmunitaria.

La diagnosi di resistenza agli ormoni tiroidei deve essere sospettata sul piano clinico in pazienti sia ipotiroidei che eutiroidei che presentino valori inappropriatamente elevati sia del TSH che dell'FT4 e dell'FT3. Utile dosare anche la rT3 per i motivi esposti prima e gli autoanticorpi AbTPO e AbTg .

La diagnosi fine è basata però sul test di soppressione con L-T3, che valuta il grado di resistenza ipofisaria e tissutale.

Si somministrano dosi gradualmente crescenti di triiodotironina e si dosano contemporaneamente il TSH, l'FT4, l'FT3 ed alcuni parametri di laboratorio espressione dell'azione periferica degli ormoni tiroidei: colesterolo tot e HDL, SHBG, ferritina, ACE, trigliceridi e CPK.

Più in dettaglio il test di soppressione consiste nella somministrazione, nel paziente adulto, di 50 mcg al dì per tre giorni, seguiti dalla somministrazione di 100 mcg per altre 3 giorni ed infine passando ad un dosaggio di 200 mcg di LT3 per ulteriori tre giorni. Al 3°, 6° e 9° giorno si dosano TSH, FT4, FT3, Colesterolo tot e HDL, SHBG, ACE, CPK.

Le dosi di T3 del test in età pediatrica sono diverse: da 1 a 3 anni le dosi si riducono di ¼ rispetto a quelle somministrate nell'adulto (esempio nell'adulto 100 mcg , nel bimbo 25 mcg), da 4 a 9 anni la dose si dimezza da 10 a 14 anni la dose è di 2/3 di quella dell'adulto (esempio nell'adulto 100 mcg, nel ragazzino 75 mcg).

L'interpretazione del test si basa sul grado di riduzione del TSH, della colesterolemia, della trigliceridemia, dell'LDL colesterolo e del CPK e sull'entità di aumento della SHBG, ferritina e ACE.

Il test serve anche per la diagnosi differenziale con l'adenoma ipofisario TSH secernente, la cui frequenza è sporadica e non familiare, che quasi sempre dà ipertiroidismo, non si sopprime col T3 suppression test, e che rimane invariato dopo test di stimolo con TRH.

Nelle sindromi da resistenza ipofisaria invece il TSH si sopprime con il T3 test di soppressione ed aumenta con il test di stimolo con TRH.

Infine, nell'adenoma ipofisario il rapporto tra la sub unità alfa/TSH è sempre > 1 .

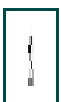
Nelle sindromi da resistenza invece il rapporto alfaGS/TSH è sempre < 1 .

La terapia delle sindromi da resistenza agli ormoni tiroidei non è necessaria nei pazienti eutiroidei ed eumetabolici. Nei pazienti con ipotiroidismo invece la terapia si basa sulla somministrazione di ormoni tiroidei (L-T4 o L-T3 o in combinazione T4/T3) con dosi che devono essere calibrate e individualizzate sul singolo paziente sulla base principalmente della risposta clinica e sul grado di resistenza ormonale. Nei bambini, fatta la diagnosi, la terapia deve essere iniziata subito pena la compromissione del normale sviluppo somato psichico.

Nei casi di severa resistenza le dosi di LT4 possono arrivare anche a 500-1000 mcg die o 100-400 mcg di L-T3 die.

Più che sul dato ormonale, la dose va potenziata sulla base della risposta clinica (frequenza cardiaca notturna, sviluppo somato-psichico, età scheletrica, tempi di rilasciamento riflesso achilleo etc.) e sulla normalizzazione dei dati di laboratorio che aumentano per azione degli ormoni tiroidei (SHBG, Ferritina, ACE) o che diminuiscono per azione degli stessi (Colesterolo tot e HDL, Trigliceridemia, CPK).

Va sempre e comunque tenuto presente che il grado di resistenza può variare da apparato ad apparato e da organo ad organo. Di conseguenza, pur somministrando quantità adeguate di ormoni tiroidei, un tessuto può rispondere adeguatamente mentre un altro no. Tuttavia i benefici della terapia sono sempre superiori all'astensione terapeutica, specie nei neonati e nei bambini, la cui carenza di azione ormonale compromette il normale sviluppo psico-fisico e somatico. Inoltre la diversa resistenza ormonale dei vari organi può rendere ragione della comparsa di sintomatologia da tireotossicosi nei tessuti con minore resistenza, come il tessuto cardiaco. In caso di sintomatologia da tireotossicosi cardiaca (tachicardia), si può aggiungere un beta bloccante cardioselettivo (congescor 1,5, 2,5 etc). Se la tireotossicosi interessa anche l'apparato neuro muscolare il beta bloccante non deve essere cardioselettivo (propanololo, ma anche metoprololo o atenololo) .



Per i pazienti con resistenza ormonale tiroidea, eutiroidei, ma con gozzo, alcuni hanno suggerito la terapia a di alterni con dosi di 250 mcg di LT3 con buone

possibilità di regressione del gozzo senza effetti collaterali di tireotossicosi.

Bibliografia:

1. Refetoff S, Dumitrescu (2007). "*Sindromi della sensibilità ridotta all'ormone tiroideo: difetti genetici nei ricettori dell'ormone, nei trasportatori delle cellule e in deiodination*". Pract migliore. Ricerca. Clin. Endocrinol. Metab. 21 (2): 277–305. doi:10.1016/j.beem.2007.03.005. PMID 17574009.
2. Refetoff S, TENENTE di DeWind, DeGroot LJ (1967). "*La combinazione di sindrome di Familial sordo-mutism, stuppled i epiphyses, il gozzo ed il PBI anormalmente alto: refrattarietà possibile dell'organo bersaglio all'ormone tiroideo*". J. Clin. Endocrinol. Metab. 27 (2): 279–94. PMID 4163616.
3. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, ed altri (1993). "*Disordine di deficit-iperattività di attenzione nella gente con resistenza generalizzata all'ormone tiroideo*". N. L'Inghilterra. J. Med. 328 (14): 997-1001. doi:10.1056/NEJM199304083281403. PMID 8450877.
4. CE di Fardella, RA di Artigas, Gloger S, ed altri (2007). "*Depressione refrattaria in un paziente con resistenza periferica all'ormone tiroideo (RTH) e l'effetto del trattamento di triiodothyronine*". Endocrino 31 (3): 272–8. doi:10.1007/s12020-007-0042-7. PMID 17906375.
5. Bottcher Y, Paufler T, Stehr T, Bertschat FL, Paschke R, Koch CA (2007). "*Resistenza dell'ormone tiroideo senza mutazioni in ricevitore dell'ormone tiroideo beta*". Med. Sci. Monit. 13 (6): CS67-70. PMID 17534237.
6. Tjørve E, Tjørve chilometro, JO del Olsen, Senum R, Oftebro H (2007). "*Sul commonness e sul rarity di resistenza dell'ormone tiroideo: una discussione basata sui meccanismi della sensibilità ridotta in tessuti periferici*". Med. Ipotesi 69 (4): 913–21. doi:10.1016/j.mehy.2006.12.056. PMID 17383828.
7. Refetoff S (2008). "*Resistenza all'ormone tiroideo: uno di parecchi difetti che causano sensibilità ridotta all'ormone tiroideo*". Clin nazionale Pract Endocrinol Metab 4 (1): 1. doi:10.1038/ncpendmet0703. PMID 18084342.
8. Jackie Grosch Yellin; Lowe, John W. (2000). *Il trattamento metabolico di Fibromyalgia*. Pubblicazioni di McDowell. ISBN 0-914609-02-5.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

9. Refetoff S: *Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine*. *Thyroid* 2004,14,71.
10. Beck Peco P et al, *Syndrome of thyroid hormone resistance*, *Ann. Endocrinol*, 2005,66,265.
11. Beck Peco et al: *Resistance to thyroid hormone*, in *Endocrinology*, 5^a ediz. De Groot,2006,2227.
12. Refetoff S, *Treatment of resistance of thyroid hormone-primus non nocere*, *J Clin Endocrinol Metab* 1999,84,401
13. Monaco Fabrizio: *Malattie della Tiroide*, CAP 10 –PAG315-325 Ed 2007 Soc.Ed.universo