

Diagnostica di Laboratorio delle Malattie Tiroidee



DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE TIROIDEE

- Le malattie della tiroide sono le malattie endocrine più frequentemente incontrate nella pratica clinica. Ogni anno vengono richiesti milioni di test di laboratorio per stabilire la diagnosi e seguire i pazienti con malattie della tiroide.
- Benché il medico raramente sottoponga a screening per le malattie tiroidee, in alcuni gruppi ad elevato rischio vengono effettuati degli screening selettivi.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE TIROIDEE

Il dosaggio comprende:

- la tiroxina totale libera (FT4)
- la triiodotironina totale libera (FT3)
- l'ormone tireostimolante (TSH)
- gli autoanticorpi antitireoglobulina
- gli anti-perossidasi tiroidea

TSH

La concentrazione del TSH indica il livello di stimolazione ipofisaria.

L'FT4 provoca inibizione al rilascio del TSH da parte dell'ipofisi mediante feed-back negativo. Il titolo del TSH sembra essere l'indice più fedele di funzione tiroidea, poiché, presupponendo che l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sia normale, esso rispecchia l'azione biologica integrata di tutti gli ormoni tiroidei a livello degli organi bersaglio.

TSH

Il TSH , grazie alla diffusione dei metodi immunometrici di quarta generazione, caratterizzati da elevata sensibilità e specificità, è potenzialmente in grado (fatte le dovute eccezioni) di evidenziare le alterazioni della funzionalità tiroidea (sensibilità funzionale vicino al 0.01 mUI/L). Il limite superiore del TSH (vedi algoritmo) in gravidanza e' fissato a 2.5 mUI/L.

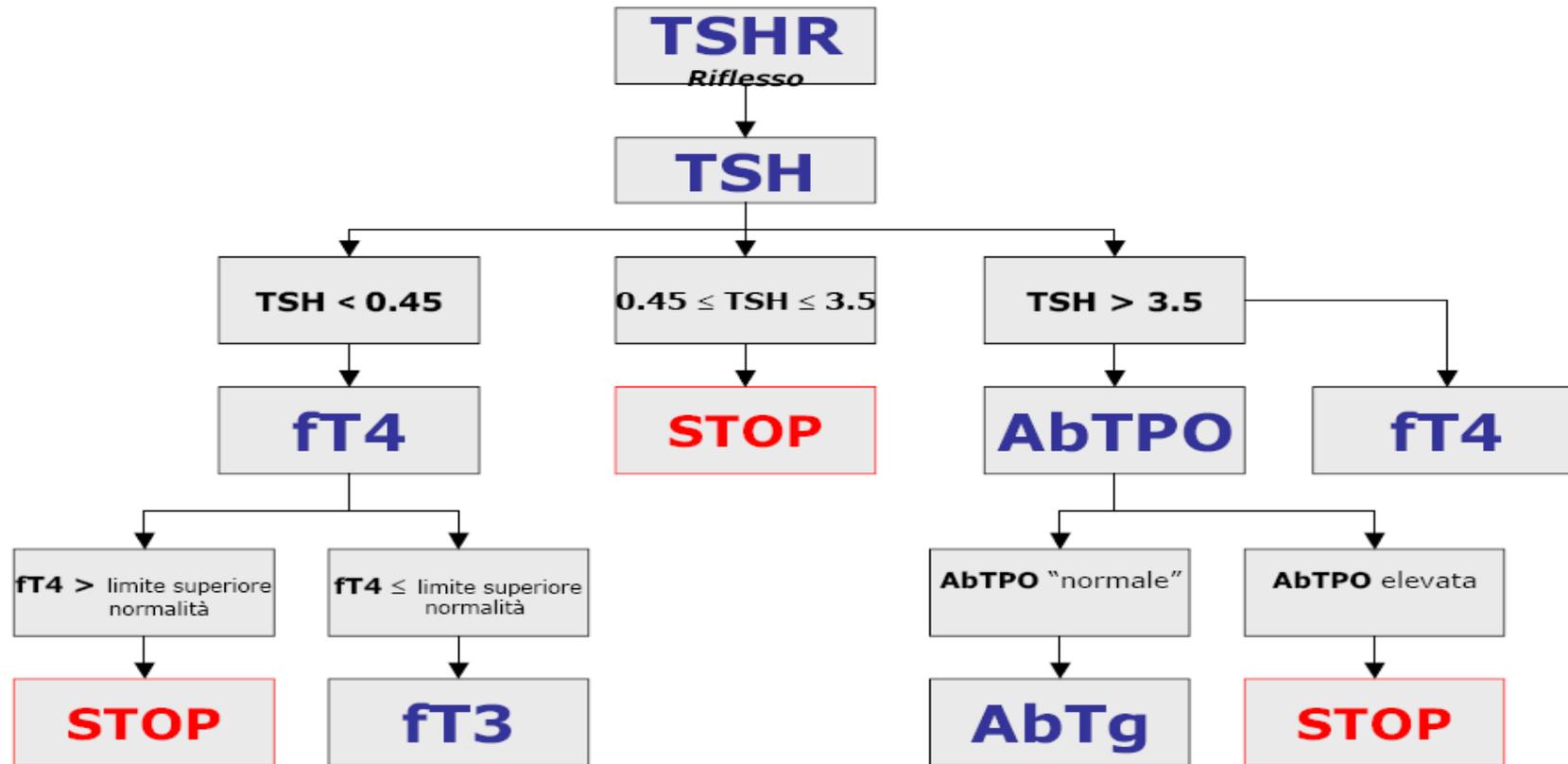
TSH

L'applicazione della procedura denominata TSH riflesso, **sequenza di esami a cascata**, parte dal dosaggio del TSH e prevede ulteriori indagini, sullo stesso prelievo, sulla base di opportune soglie decisionali ; si propone come strumento efficace per escludere una possibile alterazione funzionale tiroidea in presenza di un soggetto asintomatico, appartenente a gruppi a rischio, o con sintomi aspecifici e manifestazioni cliniche molto sfumate. Questo approccio permette di ridurre il costo dello screening funzionale tiroideo, assicurando al medico di medicina generale informazioni sufficienti a un primo inquadramento dello stato tiroideo del paziente.

TSH

Al contrario **Il TSH riflesso non e' appropriato** nel monitoraggio della terapia dell'ipotiroidismo e dell'ipertiroidismo e nelle situazioni di sospetto clinico fondato di patologia tiroidea. Altra eccezione sono le patologie del'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide , rappresentate dalle sindromi di secrezione inappropriata di TSH. La normalita' del TSH in presenza di un fondato sospetto clinico deve portare a ulteriori approfondimenti.

TSH Riflesso



FT3 e FT4

Il dosaggio della frazione libera degli ormoni tiroidei viene eseguito routinariamente per diagnosticare le alterazioni della funzione tiroidea. Le concentrazioni sieriche del T3 (3,5,3' triiodotironina) rappresentano circa l'1,5% della concentrazione della tiroxina (T4).

Il T3, come il T4, circola nel siero legato alla globulina legante la tiroxina .

FT3 e FT4

La globulina plasmatica legante la tiroxina (TBG) normalmente veicola circa il 75% degli ormoni legati ed è sottoposta a notevoli variazioni dovute sia a cause fisio-patologiche sia iatrogene. Si ha aumento fisiologico in gravidanza e nello stato neonatale, patologico nella cirrosi biliare primitiva e nelle epatiti acute croniche e congenite, iatrogeno da contraccettivi orali, estrogeni, tamoxifene e clofibrato. Si ha diminuzione patologica nella grave insufficienza epatica, nella sindrome nefrosica e congenita, iatrogena da androgeni, glucocorticoidi e steroidi anabolizzanti. Inoltre vi sono farmaci (eparina, furosemide, salicilati, antinfiammatori non steroidei, anticoagulanti orali, barbiturici) che inibiscono il legame con le proteine di trasporto.

FT3 e FT4

Soltanto la T4 e la T3 libere sono disponibili per i tessuti periferici per l'azione ormonale.

Il T3 libero (FT3) gioca un ruolo importante nel mantenere lo stato eutiroideo. Il suo dosaggio viene raccomandato nei casi di sospetto ipertiroidismo, di tireotossicosi da T3, nel corso di terapia soppressiva con L-tiroxina .

FT3 e FT4

Nell'ipotiroidismo, la concentrazione del T4 libero (FT4) assume generalmente livelli bassi mentre nell'ipertiroidismo essi sono elevati. In questo modo la misurazione della FT4 fornisce uno strumento nella diagnosi differenziale delle affezioni tiroidee. Le concentrazioni della FT4 non dipendono dai livelli delle proteine leganti l'ormone tiroideo il che permette di misurare la FT4 in pazienti che presentino livelli troppo alti o troppo bassi di queste proteine.

FT3 e FT4

Una bassa concentrazione di questi ormoni nel sangue è un indice di scarsa funzione della ghiandola ed al contrario un aumento è un segno di aumentata attività della tiroide :

alti livelli di TSH e bassi di FT4 sono caratteristici dell'ipotiroidismo



bassi livelli di TSH ed alti di FT4 sono caratteristici dell'ipertiroidismo



FT3 e FT4

Numerose situazioni fisiologiche quali età avanzata, digiuno, malnutrizione, patologiche quali malattie sistemiche, e iatrogene quali amiodarone, propranololo, mezzi di contrasto iodati, possono alterare la funzionalità tiroidea, in quanto riducono la conversione periferica della T4 in T3. Sono pazienti con caratteristiche cliniche e alterazioni della funzione tiroidea sfumate: si riscontra una riduzione della T3 totale sierica, una T4 totale sierica normale o ridotta e livelli sierici di TSH variabili. Tale patologia è denominata Low T3 Syndrome.

FT3 e FT4

Nel caso di monitoraggio di pazienti nel tempo, per esempio nel controllo di terapia sostitutiva, la variazione del valore di TSH assume un significato clinico quando la differenza tra due determinazioni analitiche successive è uguale o superiore a 0,75 mUI/L (valore proposto dalle linee guida NACB).

Anticorpi tiroidei

Possono essere dosati alcuni anticorpi prodotti contro determinati componenti della cellula tiroidea o dei suoi prodotti, quali gli anticorpi antiperossidasi tiroidea, antitireoglobulina e antirecettore del TSH; la loro determinazione può essere utile nella diagnosi di alcune patologie autoimmuni quali la tiroidite di Hashimoto o la malattia di Graves.

Anticorpi tiroidei

La tireoglobulina è sintetizzata dalle cellule dei follicoli tiroidei ed è contenuta nella colloide. È la proteina precursore per la sintesi degli ormoni della tiroide. Per la sua localizzazione isolata rispetto al sistema immune ha caratteristiche spiccate di **autoantigene**. L'azione di questi anticorpi sulla tiroide può portare alla distruzione funzionale della ghiandola.

Anticorpi tiroidei

Gli Anticorpi Anti-Tireoglobulina (Anti- TG) sono presenti oltre che nella Tiroidite di Hashimoto anche in altre malattie della tiroide (tiroidite cronica , ipotiroidismo , morbo di Graves – Basedow) ed altre patologie autoimmuni come ad esempio l'anemia perniziosa.

Anticorpi tiroidei

La perossidasi tiroidea è localizzata nel citoplasma delle cellule follicolari della tiroide; è la principale componente della cosiddetta frazione microsomiale con caratteristica di autoantigene. Il test, associato solitamente alla ricerca degli anticorpi Anti- TG è utile nella valutazione degli ipertiroidismi e delle tiroiditi autoimmuni (tiroidite di Hashimoto).

Anticorpi tiroidei

Titoli di anticorpi aumentati si osservano anche in carcinomi della tiroide e in altre malattie autoimmuni quali LE, artrite reumatoide, anemia perniziosa.

- Circa il 10% delle persone normali può avere Anti-TPO a basso titolo senza alcun segno di malattia, tale percentuale risulta più alta nelle donne e con l'aumentare dell'età.

Anticorpi tiroidei

Gli Anti-TPO, risultano positivi in oltre il 95% dei pazienti affetti da malattia di Hashimoto e in oltre l'85% dei pazienti con Morbo di Basedow.

- La positività degli Anti-TPO durante il primo trimestre di gravidanza indica un rischio di sviluppo di tiroidite post-partum. Esistono ipotesi segnalate anche dalle linee guida della NACB per cui alti livelli di Anti-TPO potrebbero inoltre essere associati a rischio di aborto e a insuccesso di procedure di fecondazione in vitro.

Anticorpi tiroidei

Nel follow up dei pazienti con autoimmunità tiroidea è sconsigliato il monitoraggio indiscriminato degli autoanticorpi, in quanto la terapia influisce sul quadro clinico e non sulla sua eziologia.

Anticorpi tiroidei

Le linee guida delle Società Scientifiche suggeriscono di dosare nel sospetto di malattia autoimmune della tiroide esclusivamente gli Anti-TPO in quanto il dosaggio degli Anti-TG non è suggestivo per patologia autoimmune tiroidea; infatti soggetti positivi per Anti-TG, ma negativi per Anti-TPO sono raramente affetti da disfunzioni tiroidee.

Anticorpi tiroidei

E' però da notare che esiste una piccola quota, non trascurabile (circa 5%), di pazienti con tiroidite autoimmune che hanno una positività solo per gli Anti-TG, tale fenomeno sarebbe più evidente nelle zone, come l'Italia in cui tuttora persiste una lieve carenza iodica. Pertanto, come segnalato nell'algoritmo, e' buona pratica eseguire in prima battuta il solo dosaggio degli Anti-TPO la cui positività non necessita ulteriori approfondimenti con il dosaggio degli Anti-TG; viceversa in caso di Anti-TPO negativi il dosaggio dei Anti-TG servirà come test di conferma al sospetto clinico di tiroidite autoimmune.

Anticorpi tiroidei

Acquista notevole importanza il dosaggio degli Anti-TG nel follow up di pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato, poiché' gli Anti- TG possono interferire con il dosaggio della tireoglobulina, che rappresenta il marcatore tumorale chiave nel periodo post- chirurgico di tali pazienti. Un aumento della tireoglobulina indica una ripresa di malattia e quindi anche una lieve positività di Anti- TG può interferire col dosaggio della tireoglobulina (falsi positivi/falsi negativi), inducendo il clinico ad errate interpretazioni.

Anticorpi tiroidei

In questi casi il dosaggio seriale degli Anti-TG costituisce un valido sostituto come marcatore alla tireoglobulina stessa. Infatti in pazienti Anti-TG positivi, una tiroidectomia totale ne indurrà una progressiva scomparsa, un eventuale successivo innalzamento degli stessi indicherà una recidiva di malattia.

Anticorpi tiroidei

Anticorpi anti recettore TSH (TR-ab) : si distinguono TR-ab inibitori e stimolatori. TR-ab stimolatori sono implicati nella patogenesi dell'ipertiroidismo nella malattia di Basedow (>98%) . Nel 5% dei soggetti con tiroidite autoimmune sono presenti anticorpi bloccanti.

Anticorpi tiroidei

A completamento di ciclo terapeutico con tireostatici un titolo particolarmente alto di TR-ab indica un'alta probabilità di a recidiva viceversa l'assenza degli stessi nel siero non garantisce la remissione della malattia.

Anticorpi tiroidei

Le linee guida consigliano il dosaggio dei TR-ab in gravidanza in donne con patologia autoimmune tiroidea, in relazione al rischio di disfunzioni tiroidee transitorie nel neonato, da passaggio transplacentare di anticorpi materni. In relazione al rischio di ipertiroidismo neonatale e' di particolare significato clinico predittivo la positività di TR-ab nel terzo trimestre di gravidanza.

Marcatori tumorali

La Tireoglobulina viene esclusivamente prodotta dalle cellule tiroidee. Il suo livello ematico aumenta normalmente dopo la palpazione della tiroide, nel gozzo, nell'ipertiroidismo, nell'ipotiroidismo, nelle infiammazioni ed infezioni tiroidee, nelle emorragie intraghiandolari. Di conseguenza la Tireoglobulina serica, quando la tiroide è integra ed anche dopo tiroidectomia subtotale, non può essere un marker tumorale (anche se il suo livello serico è altissimo)

Marcatori tumorali

Ha un grandissimo valore dopo tiroidectomia totale per Carcinoma differenziato della tiroide e successiva distruzione dei residui ghiandolari con Iodio131. Dopo i trattamenti sopra descritti un incremento della Tireoglobulina indica sempre persistenza o recidiva tumorale . Quindi la Tireoglobulina diviene un marker tumorale, con un grandissimo valore nella valutazione del decorso di un paziente operato, solo quando la tiroide non c'è più!.

Marcatori tumorali

La Calcitonina e' un peptide di 32 aminoacidi , viene prodotta dalle cellule C parafollicolari neuroendocrine della tiroide ed è un ormone ipocalcemizzante ed ipofosforizzante che partecipa all'omeostasi del calcio.

La determinazione dei livelli serici è di fondamentale importanza nella diagnosi e nel monitoraggio del carcinoma midollare della tiroide. Viene dosata sia in condizioni basali sia dopo stimolo con pentagastrina .

Marcatori tumorali

Il dosaggio della calcitonina e' utilizzato anche nel follow-up delle neoplasie endocrine multiple (MEN tipo II) ed è uno dei pochi marcatori tumorali che possono essere utilizzati per la diagnosi primaria.

Marcatori tumorali

E' possibile riscontrare un aumento dei livelli di calcitonina anche in altre patologie tumorali come i carcinomi polmonari, i carcinoma della mammella e tumori insulari. Inoltre un incremento è riscontrabile anche in situazioni non tumorali come : pancreatiti, tiroiditi, insufficienza renale, ipergastrinemia (sindrome di Zollinger-Ellison) ed anemia perniziosa .

Iodio urinario

Il grado di carenza iodica può essere agevolmente valutato in base alla misura della escrezione urinaria dello ioduro, che rappresenta un indice attendibile della quantità di iodio introdotta nell'organismo con gli alimenti. Il fabbisogno minimo di iodio per una normale funzione tiroidea è valutato intorno ai 100-150 $\mu\text{g}/\text{die}$, la quantità ottimale è compresa fra 150 e 300 $\mu\text{g}/\text{die}$, tuttavia in condizioni particolari (gravidanza, allattamento o pubertà) queste quantità sono superiori.

Iodio urinario

La iodiuria è il miglior indice di laboratorio della concentrazione plasmatica dello iodio. La scarsità di iodio condiziona negativamente la sintesi degli ormoni tiroidei, da cui deriva un incremento dell'attività ipotalamo-ipofisaria con aumentata secrezione di TSH, responsabile della comparsa di gozzo.

Iodio urinario

Il valore della ioduria costituisce pertanto un utile indice della gravità dell'endemia gozzigena; la frequenza del gozzo e delle altre manifestazioni della carenza iodica quali l'ipotiroidismo ed il cretinismo endemico è tanto maggiore quanto più bassa è l'escrezione urinaria dello iodio.

CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI DEFICIT DI IODIO

in base all'escrezione urinaria giornaliera
(secondo OMS)

- **Lieve** **50-99 $\mu\text{g/l}$**
eutiroidismo
- **Moderato** **25-49 $\mu\text{g/l}$**
ipotiroidismo subclinico
- **Severo** **< 20 $\mu\text{g/l}$**
ipotiroidismo

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

...E BUON LAVORO !