

La diagnostica di laboratorio delle disfunzioni tiroidee

S. Morbelli^a, E. Orunesu^b, G. Pesce^c, M. Bagnasco^c

^aMedicina Nucleare, E.O. Ospedali Galliera, Genova

^bIstituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Milano

^cUnità di Terapia Medica e Radiometabolica, Università degli Studi, Genova

Riassunto

Il parametro più indicativo ed affidabile per la valutazione iniziale di disfunzione tiroidea è rappresentato dal TSH sierico che da solo identificerebbe la grandissima maggioranza dei casi di disfunzione tiroidea. Una volta selezionati i soggetti con alterazioni del TSH, occorre confermare e definire la diagnosi e impostare la terapia ed il follow up con fT4, fT3, autoanticorpi anti-tiroide e scintigrafia tiroidea (quest'ultima per la sola diagnosi differenziale degli ipertiroidismi).

Riguardo al dosaggio di fT3 ed fT4, è importante che laboratorista e clinico siano messi in guardia dalla presenza di fonti di possibile interferenza (anticorpi eterofili che interferiscano con gli anticorpi animali del test, anticorpi endogeni anti T3 e T4, farmaci).

Gli anticorpi anti tiroide sono diretti verso tre principali antigeni: tireoperossidasi (TPO), tireoglobulina (TG) e recettore TSH (TR). I TPO-ab risultano positivi in oltre il 95% dei pazienti affetti da malattia di Hashimoto e in oltre l'85% dei pazienti con Morbo di Basedow. Il dosaggio di TG-ab acquista notevole importanza nel follow up di pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato dopo ablazione, poichè essi possono interferire coi dosaggi della tireoglobulina che rappresenta il marcatore tumorale chiave nel follow up

post chirurgico di tali pazienti. Gli anticorpi anti recettore del TSH (TR-ab) si distinguono in TR-ab inibitori e stimolatori. TR-ab stimolatori sono implicati nella patogenesi dell'ipertiroidismo nella malattia di Basedow. Nell'ambito delle tireopatie maligne risultano fondamentali, in tipi istologici differenti, il dosaggio della tireoglobulina e il dosaggio della calcitonina. Il dosaggio della tireoglobulina ha come principale applicazione clinica il follow up di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. La tireoglobulina è la molecola-precursore degli ormoni tiroidei ed è presente e quindi dosabile in tutti i soggetti sani ma una volta completamente asportata la tiroide, la tireoglobulina non deve essere più dosabile ed ogni aumento successivo della concentrazione indica una recidiva di malattia. La calcitonina è prodotta dalle cellule parafollicolari tiroidee ed è un marcatore del carcinoma midollare della tiroide. In conclusione è evidente quanto la qualità elevata del supporto laboratoristico sia importante per una diagnosi accurata ed un management efficiente da parte del clinico. Per una collaborazione dinamica fra medico e laboratorista, essi devono fornire reciprocamente il maggior numero di informazioni rilevanti, essere in comunicazione fra loro ed essere in grado di influire sul processo diagnostico.

Summary

Laboratory evaluation of thyroid disease.

TSH assay is the most accurate parameter for initial evaluation of thyroid disease. In case of abnormal TSH value, further analysis (fT4 and fT3 assay, anti-thyroid autoantibodies and thyroid scan for differential diagnosis of hyperthyroidism) are required to precise the type of thyroid dysfunction.

Concerning fT3 and fT4, clinicians and laboratorists

should be aware of the possible source of interference (endogenous antibodies direct against thyroid hormones, heterophilic antibodies, drugs).

Anti-thyroid autoantibodies currently assayed are directed against three different antigen: thyreoperoxidase (TPO), thyroglobulin (TG) and TSH receptor (TR). TPO-Ab are present in up to 95% autoimmune thyroiditis patients and in more than 85% Graves' disease patients. TG-ab, are less useful in the evaluation of au-

toimmune thyreopathy but are fundamental in thyroid cancer follow up. In fact, TG-ab can interfere with thyroglobulin assay (used as a marker of thyroid tissue persistence in the follow up of differentiated thyroid cancer). Finally there are two types of TR-ab: inhibiting and stimulating. Stimulating TR-ab are involved in pathogenesis of Graves disease.

Regarding thyroid malignancy according to histological types, two different markers are employed.

After total thyroid ablation and proved that there is no

residual disease, serum thyroglobulin measurement has become the main tool for the early detection of recurrent differentiated thyroid cancer while serum calcitonin is used as marker of medullary thyroid carcinoma. In conclusion it is evident how much laboratory information can support the clinician in the diagnosis and management of thyroid dysfunction.

Reciprocal information and collaboration is absolutely relevant for both clinician and laboratorist successful work.

Le malattie tiroidee rappresentano i disturbi endocrini più frequenti. Infatti, nelle nostre condizioni epidemiologiche circa il 50% della popolazione apparentemente sana presenta alterazioni micronodulari della tiroide, il 15% presenta un gozzo palpabile, il 10% presenta alterazioni della funzione tiroidea ed il 5% delle donne presenta iper- o ipotiroidismo sintomatici.

Screening laboratoristico

Nonostante tali dati epidemiologici l'opportunità di uno screening in soggetti asintomatici e l'utilità del trattamento in fase di malattia tiroidea subclinica rappresentano, ancora oggi, punti di relativa controversia. Nel 1990 l'American Thyroid Association sconsigliava, nelle sue linee guida laboratoristiche, la prescrizione di test di funzionalità tiroidea in pazienti asintomatici, non facenti parte di gruppi ad alto rischio (neonati, soggetti con anamnesi familiare di disfunzioni tiroidee, età avanzata, donne nelle 4-8 settimane post partum, pazienti con malattia di Addison o diabete mellito tipo I)¹. Queste conclusioni si basavano sulle informazioni disponibili allora, cioè che nella popolazione adulta fosse relativamente bassa la percentuale di disfunzioni tiroidee non diagnosticate, ancora relativamente alti i costi dei dosaggi e difficile l'interpretazione dei risultati. Pertanto il clinico veniva dissuaso dal richiedere il dosaggio di parametri tiroidei se non in presenza di un sospetto consistente di patologia tiroidea.

Nel 2000 la stessa associazione è in possesso di dati che la inducono a dare direttive completamente diverse^{2,3}. Il consiglio è di dosare il TSH in tutta la popolazione adulta asintomatica al di sopra dei 35 anni e di ripetere questo esame ogni 5 anni. Controlli ancora più frequenti si consigliano nei soggetti con presenza di fattori di rischio.

Fattori di rischio in anamnesi familiare sono: tireopatia, anemia perniziosa, diabete mellito, insufficienza surrenale primaria.

Fattori di rischio in anamnesi personale sono: precedente tireopatia, gozzo, chirurgia o radioterapia in sede tiroidea, diabete mellito, vitiligine, anemia perniziosa, leucotrichia (capelli prematuramente grigi), terapia con litio carbonato o composti contenenti iodio (per.es. amiodarone, mezzi di contrasto contenenti iodio e pre-

parati a base di alghe).

I fattori che giustificerebbero questo screening sistematico sono:

- l'alta frequenza di disfunzioni tiroidee nella popolazione;
- le conseguenze cliniche dell'ipotiroidismo e ipertiroidismo;
- l'accuratezza diagnostica e disponibilità dei metodi di dosaggio del TSH;
- la disponibilità di terapie efficaci per tali condizioni.

D'altra parte, tale approccio non appare condiviso da altre fonti autorevoli quali l'American College of Physicians che nelle sue linee guida (pubblicate nel 1998) forniva raccomandazioni molto più restrittive.

Infatti un dosaggio del TSH sierico viene consigliato solo per le donne sopra i 50 anni di età, se sintomatiche. Si rivolgono quindi al medico per la presenza di sintomi e non per controlli occasionali. Uno screening della popolazione asintomatica viene quindi sconsigliato.

Un discorso a parte meritano alcuni parametri biochimici non specifici le cui alterazioni, specialmente se riconfermate nel corso di 2 settimane o in combinazione fra di loro, costituiscono eventuali spie di disfunzioni tiroidee che giustificano dosaggio di valori tiroidei.

L'ipotiroidismo può essere associato alle seguenti alterazioni:

- ipercolesterolemia,
- iponatremia,
- anemia,
- aumento di CPK e LDH,
- iperprolattinemia.

L'ipertiroidismo può essere associato alle seguenti alterazioni:

- ipercalcemia,
- aumento di ALP,
- aumento degli enzimi epatici.

C'è invece univocità di giudizio sul fatto che indipendentemente dalla ragione e dal contesto clinico nel quale il dosaggio venga effettuato, il parametro più indicativo ed affidabile di disfunzione tiroidea è rappresentato dal TSH sierico che da solo identificerebbe la grandissima maggioranza dei casi di disfunzione tiro-

dea. In caso di TSH inferiore a 0.1 mU/L sarà necessario dosare fT3 e fT4. Anche nel sospetto (raro) di insufficienza o tumore ipofisari sarà necessario dosare fT4. Per un'accurata diagnosi di ipertiroidismo la sensibilità funzionale deve essere di almeno 0.02 mU/L.

Esistono, inoltre, situazioni particolari in cui il dosaggio del TSH risulta alterato isolatamente, cioè indipendentemente dai valori di fT3 e fT4.

Un aumento isolato del TSH si trova nella fase di recupero da gravi malattie non tiroidee o sotto farmaci quali litio carbonato e amiodarone (specie in pazienti anziani).

Una soppressione isolata del TSH può essere conseguenza di gravi malattie non tiroidee, gravidanza nel 1° trimestre, farmaci quali dopamina e glucocorticoidi.

Per contro, in caso di alterazione isolata del TSH legata ad una patologia tiroidea in fase subclinica^{4,5}, rimangono carenti le evidenze che via sia un netto vantaggio nell'effettuare una terapia per l'ipertiroidismo o l'ipotiroidismo in tali condizioni. L'ipotiroidismo subclinico è sinonimo di ipotiroidismo lieve e si riferisce ad un aumento del TSH, associato a valori normali di fT3 e fT4. Analogamente, l'ipertiroidismo subclinico si riferisce ad una diminuzione del TSH, associato a valori normali di fT3 e fT4. Il termine "subclinico" non si riferisce quindi direttamente alla presenza di sintomi clinici. Anche se un persistente ipertiroidismo subclinico è associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale ed osteoporosi, ed un persistente ipotiroidismo subclinico è associato a sintomi/segni peraltro reversibili come ipercolesterolemia e progressione verso ipotiroidismo franco, mancano studi randomizzati che dimostrino un vantaggio statisticamente rilevante della terapia.

In caso di ipertiroidismo subclinico, è opportuno decidere in base alla presenza di sintomi o segni specifici, quali: presenza di gozzo, noduli, alterazioni oculari tipiche della malattia di Basedow o tremore. In tal caso, un approccio terapeutico con tireostatici può essere preso in considerazione, mentre in caso contrario la maggior parte dei pazienti rimarrà sana; è quindi auspicabile almeno un periodo di osservazione.

Il follow-up (e la scelta terapeutica) nei pazienti con TSH elevato e valori di fT4 e fT3 nella norma, quindi con ipotiroidismo subclinico, è dipendente dall'entità dell'aumento di TSH.

Se il TSH risulta marcatamente elevato (>10 mU/L), in donne sopra i 50 anni, il clinico può scegliere se ossevare la paziente o avviare una terapia con L-T4, a seconda dei segni e sintomi presenti.

Per quanto riguarda pazienti con valori di TSH fra 6 e 9 mU/L e uomini e donne al di sotto dei 50 anni, il rischio di complicazioni è minore, la scelta terapeutica va quindi ristretta ancora di più ai casi particolarmente sintomatici o con parametri biochimici non specifici fortemente alterati. Difficile risulta la decisione nei casi con TSH solo lievemente al di sopra della norma. Qui

infatti vengono consigliati controlli consistenti in visita clinica e parametri di funzionalità tiroidea ogni 2-5 anni. Una terapia viene eventualmente presa in considerazione solo in soggetti fortemente sintomatici o ad alto rischio.

Un discorso a parte merita lo screening dell'ipotiroidismo congenito nel neonato. E' ormai universalmente riconosciuta l'importanza del dosaggio del TSH. La terapia di tale quadro è efficace solo se iniziata entro i 21 giorni di vita e le conseguenze di un eventuale ritardo sono gravissime e irreversibili. Quindi lo screening di laboratorio deve essere praticato giornalmente e i risultati immediatamente memorizzati e disponibili.

Diagnosi e follow-up in soggetti tireopatici

Una volta selezionati tramite "screening" o su specifica indicazione clinica i soggetti con alterazioni del TSH, occorre confermare e definire la diagnosi e impostare la terapia ed il follow up.

Per quanto riguarda l'IPERTIROIDISMO per confermare la diagnosi si consiglia di ripetere il dosaggio del TSH con un metodo sufficientemente sensibile da distinguere soggetti eutiroidei da soggetti ipertiroidei ed eseguire inoltre un dosaggio di fT4. A seconda del quadro clinico, per precisare la diagnosi di natura dell'ipertiroidismo (diagnosi differenziale fra morbo di Basedow, altre tiroiditi o gozzo uni- o multinodulare tossico), possono essere indicativi dosaggio di fT3, autoanticorpi antitiroide (la linea guida non specifica gli autoantigeni) o una scintigrafia tiroidea.

E' necessario impostare diversamente il follow up a seconda della terapia utilizzata nel singolo caso:

- Se si è scelta la terapia medica farmacologica, quindi con metimazolo o propiltiouracile, durante la fase iniziale di trattamento, i pazienti dovranno essere controllati ad intervalli di 4-12 settimane a seconda della gravità, fino quindi a raggiungere una normalizzazione dei valori, considerando però che il TSH sierico impiega spesso alcuni mesi prima di normalizzarsi. In questo lasso di tempo saranno indicative le variazioni degli ormoni liberi. In seguito, un controllo ogni 3-4 mesi sarà sufficiente. Finito il ciclo terapeutico, controlli clinici e laboratoristici dovranno essere eseguiti mensilmente per 3-4 mesi, poi più saltuariamente. E' da notare che la terapia farmacologica a lungo termine (di solito 18 mesi) può essere efficace solo nel morbo di Basedow.
- La terapia con iodio radioattivo è finalizzata a curare definitivamente ed in breve tempo la malattia di Basedow recidivata dopo un ciclo di terapia farmacologica (o come cura di prima scelta negli USA) ed il gozzo nodulare iperfunzionante. Nei tre mesi successivi alla terapia, i dosaggi ormonali dovranno essere eseguiti ogni 4-6 settimane, perché proprio in questa fase si potrà sviluppare un'eventuale ipofunzione tiroidea che richiederebbe sostituzione con levotiroxina (L-T4). Saranno sufficienti un dosaggio

di TSH e di fT4. La linea guida non cita la possibilità di recidive di ipertiroidismo dopo radioiodio (verosimilmente in rapporto al trascurabile rischio di recidive impiegando dosi ablative, come usualmente avviene negli USA).

- Terapia chirurgica: come follow-up post-chirurgico viene proposto un dosaggio ormonale di laboratorio 2 mesi dopo l'intervento. A parte rari casi di ipertiroidismo ricorrente è infatti probabile una progressione verso l'ipotiroidismo, la cui entità sarà dipendente dal residuo di tessuto tiroideo.

Un caso particolare è rappresentato dall'ipertiroidismo in gravidanza:

In caso di gravidanza in paziente ipertiroidica, sono necessari controlli mensili di funzionalità tiroidea. Inoltre un dosaggio di anticorpi anti recettore TSH durante l'ultimo trimestre di gravidanza potrà predire la probabilità di ipertiroidismo nel neonato. Le pazienti in cura per ipertiroidismo durante la gravidanza dovranno essere rivalutate 6 settimane post partum, perché in questa fase avviene spesso un'esacerbazione di malattia.

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo, non appena confermato con dosaggio TSH e fT4, è da effettuarsi, per il completamento diagnostico, un dosaggio di autoanticorpi antitiroidei, quali anti-tireoperossidasi (più sensibili e specifici) ed eventualmente anti-tireoglobulina. Se il livello di TSH è basso, normale o insufficientemente elevato in rapporto al valore di fT4, un ipotiroidismo centrale (ipotalamo-ipofisario) dovrà essere escluso.

Indipendentemente dall'origine dell'ipotiroidismo primario, la cura consiste nella sostituzione ormonale con L-T4. Nella fase terapeutica iniziale saranno opportuni controlli ormonali ogni 6-8 settimane, fino a raggiungere una normalizzazione del TSH. Il follow-up consiste in un monitoraggio del TSH sierico ogni 6-12 mesi per individuare eventuali variazioni della risposta al trattamento, dovute per esempio ad una diminuzione della compliance del paziente, all'insorgere di interazioni farmacologiche, a variazioni ponderali o ad età avanzata.

Analogamente all'ipertiroidismo sono necessarie speciali considerazioni in merito all'ipotiroidismo in gravidanza. Spesso con l'evolvere della gravidanza infatti il fabbisogno di L-T4 aumenta. Dosaggi trimestrali del TSH ne garantiranno la diagnosi precoce ed un eventuale aumento di dose. Dopo il parto si deve ritornare alla dose originaria, controllando la risposta tiroidea a 6-8 settimane dal parto⁶⁻¹⁰.

Aspetti laboratoristici rilevanti

Ormoni tiroidei e TSH

Per quanto riguarda il dosaggio del TSH, viene considerato opportuno disporre comunque di un metodo immunometrico con sensibilità funzionale uguale o inferiore a 0.02 mU/L. La sensibilità funzionale è defi-

nita come la concentrazione più bassa di analita in cui il coefficiente di variazione inter-assays non eccede il 20%. Nella linea guida è riportato in dettaglio un protocollo per la determinazione della sensibilità funzionale. Un metodo con tale sensibilità è in grado di distinguere la marcata soppressione tipica dell'ipertiroidismo grave (TSH<0.01) da una soppressione del TSH più lieve (0.01-0.1mU/L) caratteristica dell'ipertiroidismo subclinico e di malattia non tiroidea acuta. Questo risultato viene correntemente raggiunto con le metodiche "di terza generazione". Sono commercialmente disponibili svariate metodiche di tale tipo con sensibilità funzionali osservate fino a 0.005 mU/L; peraltro la riproducibilità tra le differenti metodiche per basse concentrazioni è piuttosto limitata¹¹.

Considerando il rapporto logaritmico-lineare fra concentrazione di TSH e fT4 quindi il fatto che piccole alterazioni di fT4 producono alterazioni amplificate del TSH, il dosaggio del TSH risulta molto più sensibile del fT4 per rilevare un iper- o ipotiroidismo. Alterazioni del TSH in pazienti anziani privi di sintomi di disfunzione tiroidea, possono essere dovuti a variazioni del set-point fT4/TSH. In questo caso se il dosaggio degli autoanticorpi anti-TPO è negativo, il paziente non presenta un gozzo e non è sotto farmaci che potenzialmente influenzano i dosaggi, non è indicata alcuna terapia.

Per quanto riguarda il dosaggio di fT3 e fT4, le metodiche possono essere basate sulla separazione fisica preliminare della quota libera dalla quota legata (dosaggio radioimmunologico diretto della quota non legata a proteine dopo separazione mediante dialisi o assorbimento su resina) oppure non prevedere separazione fisica della due fasi (metodi in two-step/back-titration, metodo dell'analogo ormonale marcato, metodi che impiegano anticorpi marcati) Si sottolinea che pur in assenza di un "gold standard" ufficialmente riconosciuto per tali dosaggi, le metodiche assolute o dirette sono le meno soggette ad interferenze di diverso tipo (vedi sotto) e sono quelle che meglio riflettono le concentrazioni reali di ormoni liberi in circolo. D'altra parte tali metodi sono troppo complessi e costosi per l'uso routinario e il loro uso è stato progressivamente quasi abbandonato. Si suggerisce che siano disponibili in laboratori di riferimento. Laboratorista e clinico vengono messi in guardia da eventuali interferenze dovute a diversi fattori, come:

- anticorpi eterofili che interferendo con gli anticorpi animali del test creano una sovrastima;
- anticorpi endogeni anti T3 e T4, spesso presenti nel siero di pazienti affetti da patologie autoimmuni tiroidee e non tiroidee (ma anche in soggetti normali) che possono talvolta causare interferenze risultanti in valori eccessivamente alti o bassi (a seconda del metodo di dosaggio); solo le metodiche di dosaggio diretto della quota ormonale libera consentono di evitare in ogni caso l'interferenza da autoanticorpi

anti ormone endogeni; l'entità dell'interferenza nelle metodiche indirette è molto variabile: alcune metodiche di back-titration consentono prestazioni accettabili in queste condizioni;

- farmaci che possono influire in vitro sui test se presenti in concentrazione sufficiente^{12,13}.

La raccomandazione indirizzata al laboratorista è di assicurarsi che il clinico sia a conoscenza dei fattori di interferenza sui test, specie riguardo a pazienti ospedalizzati affetti da malattie non tiroidee acute o croniche. Infatti in tali pazienti sarebbe opportuno rimandare la diagnosi tiroidea a compiuta guarigione, tranne in casi con anamnesi di disfunzione tiroidea che potrebbe influenzare negativamente il decorso. Il dosaggio di fT3 e fT4 può fornire risultati ridotti, se vengono dosati con metodo basato sull'uso di analoghi ormonali, ma valori normali o anche elevati quando dosati con metodi diretti.

Autoanticorpi anti-tiroide

Gli autoanticorpi anti tiroide sono diretti verso tre principali antigeni: tireoperossidasi (TPO), tireoglobulina (TG) e recettore TSH (TR).

Anticorpi anti TPO (TPO-ab)

I TPO-ab, dosati tramite metodi immunometrici sensibili e specifici (di preferenza con l'impiego di TPO ricombinante) risultano positivi in oltre il 95% dei pazienti affetti da malattia di Hashimoto e in oltre l'85% dei pazienti con Morbo di Basedow. Essi possono quindi essere utilizzati per confermare queste diagnosi.

Un dosaggio di TPO-ab durante il primo trimestre di gravidanza indica un rischio di sviluppo di tiroidite post partum che, se curata in fase iniziale, eviterà di arrecare disturbi nella paziente.

Esistono ipotesi segnalate anche dalle linee guida della NACB per cui alti livelli di TPO-ab potrebbero inoltre essere associati a rischio di aborto e a insuccesso di procedure di fecondazione in vitro. Inoltre non vi è per ora alcun significato clinico di TPO-ab e TG-ab positivi in soggetti sani.

Nel follow up dei pazienti con autoimmunità tiroidea è sconsigliato il monitoraggio indiscriminato degli autoanticorpi, considerando che la terapia influisce sulle conseguenze e non sulla causa della malattia.

Anticorpi anti TGA (TG-ab)

Il dosaggio di TG-ab non è suggerito nella diagnosi di autoimmunità tiroidea, in quanto soggetti positivi per TG-ab, ma negativi per TPO-ab sono raramente affetti da disfunzioni tiroidee. E' quindi suggerito, dalle linee guida, di dosare esclusivamente i TPO-ab nella diagnosi di malattia autoimmune della tiroide.

E' però da notare che esiste una quota piccola, ma non trascurabile (circa 5%), di pazienti con tiroidite autoimmune che hanno positività esclusivamente per TG-ab. Tale fenomeno sarebbe più evidente nelle zone

(come l'Italia) in cui tuttora persiste una lieve carenza iodica. Potrebbe essere indicato proporre l'uso dei TG-ab come test di conferma di secondo livello in pazienti con sospetto clinico ed ecografico di tiroidite autoimmune.

Il dosaggio di TG-ab acquista notevole importanza nel follow up di pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato. Infatti i TG-ab possono interferire coi dosaggi della tireoglobulina che rappresenta il marcatore tumorale chiave nel follow up post chirurgico di tali pazienti. Dal momento che un aumento della tireoglobulina indica una ripresa di malattia e che una positività anche se molto lieve di TG-ab può interferire col dosaggio della tireoglobulina, la sensibilità dei metodi è di cruciale importanza. Nei pazienti positivi per TG-ab nei quali quindi il dosaggio della tireoglobulina non potrà costituire un indicatore affidabile si potranno utilizzare controlli seriatati degli stessi TG-ab come sostituto marcatore. Infatti in pazienti TG-ab positivi, una tiroidectomia totale ne indurrà una progressiva scomparsa. Un eventuale successivo innalzamento dei titoli TGA-ab indicherà una recidiva di malattia.

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. I test di cui oggi si raccomanda l'uso (seconda generazione), che misurano l'inibizione che il siero del paziente è in grado di indurre sul legame fra TSH marcato e preparazioni di recettore di TSH umano ricombinante, non distinguono quindi fra anticorpi stimolatori e inibitori. Peraltro, la sensibilità e la specificità della diagnosi di morbo di Basedow, risultano comunque molto alti (>98%) rispetto ai controlli non affetti da tireopatia autoimmune. Esiste una quota di positività di circa il 5% nei soggetti con tiroidite autoimmune (riferibile quindi alla presenza di Ab bloccanti). L'introduzione delle metodiche di seconda generazione ha reso obsolete le metodiche che impiegavano preparazioni di TSH bovino^{14,15}. Recentemente è stata sviluppata una nuova modalità di dosaggio (third generation assay) che misura, invece, l'inibizione che gli anticorpi presenti nel siero del paziente inducono sul legame tra un anticorpo monoclonale stimolante marcato e il recettore del TSH. Questa metodica sarebbe, pertanto, in grado di dosare i soli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (informazione quest'ultima in realtà già, almeno in parte, comprensibile dal quadro e dal sospetto clinico avanzato)¹⁶.

I tentativi di predire il decorso di malattia di Basedow tramite TR-ab, sono stati finora deludenti. A completamento di ciclo terapeutico con tireostatici infatti l'assenza di TR-ab nel siero non garantisce la remissione, mentre un titolo particolarmente alto indica un'alta probabilità di futura recidiva.

Il dosaggio di TR-ab in gravidanza è fortemente consigliato dalla linea guida in donne con patologia

autoimmune tiroidea, in relazione al rischio di disfunzioni tiroidee transitorie nel neonato, da passaggio transplacentare di anticorpi materni. Di particolare significato in tal senso risulta la positività di TR-ab nel terzo trimestre di gravidanza, in relazione al rischio di ipertiroidismo neonatale.

Anticorpi anti simporto sodio/iodio (NIS):

La presenza e la rilevanza clinica di tali anticorpi nell'autoimmunità tiroidea è stato in passato oggetto di controversia. Studi recenti¹⁷ hanno però dimostrato che il NIS non costituisce un antigene clinicamente rilevante nelle malattie tiroidee autoimmuni e che il dosaggio degli anticorpi anti NIS non incrementa in alcun modo l'accuratezza diagnostica nella malattia di Basedow e nella tiroidite di Hashimoto.

Dosaggio della tireoglobulina

Attualmente il dosaggio della tireoglobulina ha come principale applicazione clinica il follow up di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. La tireoglobulina è la molecola-precursore degli ormoni tiroidei ed è presente e quindi dosabile in tutti i soggetti sani. La sua concentrazione nel siero è strettamente dipendente dai seguenti fattori:

- massa di tessuto tiroideo differenziato presente;
- eventuali infiammazioni o traumi del tessuto tiroideo che causerebbero un rilascio di tireoglobulina;
- il grado di stimolazione del recettore TSH (da parte di TSH, TR-ab o hCG).

Un aumento di tireoglobulina non correla con alcuna tireopatia specifica. Un dosaggio di essa non è quindi indicato né nello screening, né nella diagnosi differenziale delle tireopatie. La tireoglobulina è invece di grande rilevanza nel follow-up oncologico. E' necessario dosare la tireoglobulina preoperativamente nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide; una volta completamente asportata la tiroide, la tireoglobulina non deve essere più dosabile ed ogni aumento successivo della concentrazione indica una recidiva di malattia. L'uso di stimolazione con TSH ricombinante (o la sospensione della terapia TSH-inibente con L-T4) è necessario per incrementare la sensibilità della tireoglobulina come marker tumorale.

Per quanto riguarda i metodi di dosaggio della tireoglobulina, essi devono essere sufficientemente sensibili da risultare positivi in tutti i soggetti sani, con un limite inferiore di almeno 3.0 ng/mL. Per il follow-up oncologico è richiesta una sensibilità funzionale di almeno 1 ng/mL. Viene inoltre sottolineata la possibilità di "effetto gancio" a concentrazioni elevate, specie per i metodi immunometrici. E' necessario che il clinico venga informato dal laboratorista sulle caratteristiche del dosaggio (sensibilità, range di riferimento), vista anche l'ampia variabilità delle metodiche disponibili sul mercato, nonché la necessità del dosaggio contempo-

raneo dei TG-ab (vedi sopra). E' ipotizzato che metodiche RIA possano essere meno soggette a interferenza da TG-ab.

Dosaggio della calcitonina

La calcitonina è, come noto, prodotta dalle cellule parafollicolari tiroidee ed è un marcatore del carcinoma midollare della tiroide; viene dosata con metodiche immunometriche sia in condizioni basali che dopo stimolo con pentagastrina o cloruro di calcio. Una trattazione dettagliata delle problematiche connesse all'uso della calcitonina al carcinoma midollare sporadico e familiare e alla problematica delle neoplasie endocrine multiple e della loro diagnosi genetica esorbita dai limiti della loro trattazione sottolineiamo esclusivamente la problematica relativa al dosaggio sistematico della calcitonina nei pazienti portatori di nodularità tiroidea. Il tumore midollare della tiroide è una neoplasia rara e non è probabilmente proponibile effettuare sistematicamente un dosaggio della calcitonina in tutti i portatori di noduli tiroidei di qualsiasi dimensione fatta salva la presenza di fattori di rischio specifici individuali o familiari. Vista, peraltro, l'importanza della diagnosi precoce di un eventuale tumore midollare e l'elevata accuratezza diagnostica della calcitonina come marcatore può essere senz'altro raccomandabile il dosaggio della calcitonina nei noduli tiroidei clinicamente rilevanti per presentazione clinica ed ecografica, che meritino di essere sottoposti ad agoaspirato (anche considerando che la diagnosi citologica di neoplasia midollare non è sempre agevole).

Conclusioni

E' già stata sottolineata all'inizio la rilevanza epidemiologica della patologia tiroidea: di conseguenza una corretta strategia diagnostica che eviti un aggravamento inutile della routine di laboratorio è senz'altro auspicabile. In Italia tuttora prevale l'uso di richiedere ed eseguire sistematicamente il dosaggio del TSH e di ambedue gli ormoni tiroidei per ogni sospetto di disfunzione tiroidea, o anche come procedura di screening e di richiedere sistematicamente assieme il dosaggio degli anticorpi antiTPO e antiTG. Come si è visto, il solo dosaggio del TSH è l'unica sensata procedura di screening, il dosaggio della fT3 è da richiedersi insieme ad fT4 solo in alcune precise situazioni e gli anticorpi antiTPO sono spesso sufficienti per valutare l'autoimmunità tiroidea. E' auspicabile che progressivamente sia la prescrizione che la gestione laboratoristica del percorso diagnostico tendano ad adeguarsi a quanto previsto dalle correnti linee guida con ricadute positive sia sul piano economico che sul piano del ragionamento clinico.

E' evidente quanto la qualità elevata del supporto laboratoristico sia importante per una diagnosi accurata ed un management efficiente da parte del clinico.

Per una collaborazione dinamica fra medico e laboratorista, essi devono fornire reciprocamente il maggior numero di informazioni rilevanti, essere in comunicazione fra loro ed essere in grado di influire sul processo diagnostico. Per contribuire al raggiungimento di tale scopo, vengono fatte al clinico ed al laboratorista raccomandazioni e proposte, qui riassunte. A tale proposito le linee guida della National Academy of Clinical Biochemistry in merito al supporto alla diagnosi di laboratorio nel monitoraggio della malattia tiroidea del 2002 forniscono le seguenti raccomandazioni:

Raccomandazioni per il laboratorista

- essere in possesso di informazioni prontamente disponibili su fattori come interazioni farmacologiche, limiti di riferimento, sensibilità funzionale, "detection limits" ed eventuali interferenze sui diversi test in uso e renderle disponibili al clinico;
- evitare modificazioni improvvise e non preannunciate dei metodi di dosaggio. In caso queste avvengano, sarebbe auspicabile una collaborazione fra clinico e laboratorista per confrontare i risultati del metodo nuovo con quello vecchio e stabilire eventuali fattori di conversione;
- prendere in considerazione insieme al clinico eventuali "automatismi diagnostici", come il dosaggio di fT4 se il TSH risultasse alterato.

Raccomandazioni per il clinico

- fornire le informazioni cliniche più rilevanti insieme alla richiesta di esami;
- essere consapevoli dei limiti dei test di funzionalità tiroidea;
- essere inoltre consapevoli che senza un input clinico il laboratorista non verrà mai a sapere le conseguenze dell'errore diagnostico e quindi non sarà messo in condizione di evitarlo.

Bibliografia

1. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263:1529-32.
2. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; 129:141-3.
3. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association Guidelines for detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-5.
4. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:512-6.
5. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-5.
6. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995; 273:808-12.
7. AACE Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract* Vol.1 Jan./Feb. 1995.
8. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357:619-24.
9. O'Reilly DS. Thyroid function tests-time for a reassessment. *BMJ* 2000; 320:1332-4.
10. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996; 313:539-44.
11. Rawlins ML, Roberts WL. Performance characteristics of six third-generation assays for thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem* 2004; 50:2338-44.
12. Beck-Peccoz P, Romelli PB, Cattaneo MG, Faglia G, White EL, Barlow JW, et al. Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine-binding autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:736-9.
13. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, Taluno H, Matsui I, Sarui H, Yasuda K. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 1994; 41:365-70.
14. Villalta D, Orunesu E, Tozzoli R, Montagna P, Pesce G, Bizzaro N et al. Analytical and diagnostic accuracy of "second generation" assays for thyrotrophin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers. *J Clin Pathol* 2004; 57:378-82.
15. Costagliola S, Morgenthaler G, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotrophin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:90-7.
16. Rees Smith B, Bolton J, Young S, Collyer A, Weeden A, Bradbury J et al. A new assay for thyrotrophin receptor autoantibodies. *Thyroid* 2004; 14:830-5.
17. Heufelder AE, Joba W, Morgenthaler NG. Autoimmunity involving the human sodium/iodide symporter: fact or fiction? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:35-40.