

Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio delle tireopatie

E. Orunesu, S. Morbelli, G. Pesce, M. Bagnasco

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi, Genova

Introduzione

I disturbi endocrini più frequenti sono rappresentati dalle tireopatie. 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. Diverse linee guida riguardanti le disfunzioni tiroidee sono rintracciabili sui siti Internet delle principali Società Internazionali di Endocrinologia, sul sito governativo americano di distribuzione delle linee guida, come sui siti di molte riviste cliniche (Tab. I). Nessuna di esse risponde interamente ai criteri della "evidence based medicine", probabilmente anche per la relativa scarsità di studi controllati randomizzati in tema e di loro metaanalisi. È da tenere presente che le suddette linee guida hanno lo scopo di costituire solo una base per il clinico ed il laboratorista. La valutazione del singolo quadro clinico, la disponibilità dei metodi di indagine di laboratorio e strumentale, nonché le opzioni terapeutiche dovranno poi influenzare le decisioni finali.

Valutando più da vicino le linee guida sui disturbi tiroidei, se ne distinguono diverse tipologie, riguardanti diverse fasi dell'iter diagnostico-terapeutico.

Si possono delineare le seguenti classi di linee guida:

- Linee guida riguardanti lo "screening" delle disfunzioni tiroidee indirizzate in prima linea al medico di famiglia. Esse forniscono le indicazioni per la possibile prescrizione del controllo biochimico dei parametri di funzionalità tiroidea e quali parametri richiedere nei soggetti apparentemente sani della popolazione. Lo scopo è di selezionare i soggetti con una probabilità relativamente alta di essere affetti da disfunzioni. Dallo "screening" si distingue il "case finding" che seleziona gli indizi sia clinici che biochimici che rendono opportune indagini più approfondite di funzionalità tiroidea nei pazienti che si recano dal medico per altre ragioni.
- Linee guida più specifiche, riguardanti singole

patologie tiroidee, come l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo, i noduli tiroidei o il carcinoma tiroideo. Queste linee guida saranno utili non solo al medico generico ed al laboratorista, ma soprattutto allo specialista, indicando i criteri per la diagnosi più approfondita e per il follow-up dei pazienti in trattamento.

- Si può considerare a parte la linea guida della National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), che analizza in modo più approfondito le metodologie di indagine di laboratorio e strumentale, ponendo al termine di ogni capitolo "raccomandazioni" indirizzate separatamente a clinico, laboratorista e produttore. Tali raccomandazioni riguardano in particolare l'efficacia dei test e l'appropriatezza dei metodi in uso.

Linee guida riguardanti "screening" e "case finding"

Si fa riferimento alle seguenti note definizioni: *screening* = applicazione di un test per indagare sulla presenza di una malattia o condizione in un individuo privo di sintomi o segni indicativi; *case finding* = applicazione di indagini diagnostiche mirate ad una determinata patologia in pazienti rivoltisi al medico per problemi non correlabili a tale patologia.

Il giudizio sull'opportunità di uno screening sistematico di popolazione, la sua periodicità e i criteri di selezione dei pazienti da includere variano con le linee guida delle diverse associazioni scientifiche.

Verranno qui proposti i contenuti delle seguenti linee guida:

- ATA Guidelines for Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders – American Thyroid Association (ATA)-1990 (1)
- Screening for Thyroid Disease – Clinical Guideline American College of Physicians (ACP)-1998 (2)
- ATA Guidelines for detection of Thyroid Dysfunction-2000 (3).

Confrontando i contenuti delle linee guida dell'ATA del 1990 e del 2000 si nota un cambiamento radicale in merito.

Tabella I. Principali linee guida.

Titolo	Anno	Rif. bibliografico	Sito Web
National Academy of Clinical Biochemistry: "Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease"	2000		www.nacb.org
American Thyroid Association: "Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction"	2000	(3)	www.thyroid.org
American College of Physicians: "Screening for Thyroid Disease – Clinical Guideline" Part. 1	1998	(2)	www.acponline.org
American Thyroid Association: "Guidelines for Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders"	1990	(1)	www.thyroid.org
American Thyroid Association: "Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism"	1995	(6)	www.thyroid.org
AACE "Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism"	1994	(7)	
AACE "Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules"	1995	Endocr Pract 1996; Vol. 2	
"Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer"	1996	Arch Inter Med 1996; 28: 156(19)2165-72	
Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda: "Linee Guida per la Diagnosi e la Terapia delle Malattie della Tiroide"	1999		www.ospedale-niguarda.it

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

Nel 1990 l'ATA sconsigliava 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). 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 l'ATA è in possesso di dati che la inducono a dare direttive completamente diverse. 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 a rischio. I fattori di rischio vengono ampliati rispetto al 1990:

Fattori di rischio in anamnesi 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 (es. amiodarone, mezzi di contrasto contenenti iodio e preparati a base di alghe).

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

I fattori che giustificano 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.

Viene sottolineato che di fronte all'alta variabilità ed aspecificità della sintomatologia clinica e della spesso lenta progressione il medico generico ha bisogno di conoscere i parametri di laboratorio. Se venissero testati solo i pazienti con sintomi chiaramente suggestivi di disfunzioni tiroidee si ignorerebbero troppi casi nei quali sarebbe indicata una terapia appropriata. Inoltre vi sono 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 un ulteriore dosaggio di valori tiroidei.

L'ipotiroidismo può essere associato alle seguenti alterazioni:

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

L'ipertiroidismo può essere associato alle seguenti alterazioni:

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

Come parametro più indicativo ed affidabile di disfunzione tiroidea viene scelto il TSH sierico che identificherebbe la grandissima maggioranza dei casi. 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.

Vengono inoltre menzionate nella linea guida 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.

Nel 1998 l'American College of Physicians aveva fornito una linea guida con raccomandazioni molto più restrittive rispetto all'ATA nel 2000. Infatti un dosaggio del TSH sierico viene consigliato solo per le donne sopra i 50 anni di età, se sintomatiche. Questa raccomandazione rientra nella categoria del "case-finding" e non dello "screening" generale, perché le pazienti devono essere sintomatiche. Si rivolgono quindi al medico per la presenza di sintomi e non per controlli occasionali. Uno screening della popolazione asintomatica viene quindi sconsigliato, come faceva l'ATA nel 1990.

L'ACP sottolinea la carenza di evidenza che dimostri un netto vantaggio di una terapia per l'ipertiroidismo o l'ipotiroidismo subclinici¹ (4,5). 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, viene consigliato di 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 osservare 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.

La linea guida non prevede esplicitamente un valore decisionale degli anticorpi antitiroide (in particolare anti TPO) in questo contesto, sia per quanto riguarda la frequenza dei controlli, che le decisioni riguardo alla terapia.

Linee guida riguardanti diagnosi e follow-up

Una volta selezionati tramite "screening" o "case finding" 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.

È stata qui presa in analisi principalmente la linea guida adottata dall'ATA nel 1995 (6), i cui principi vengono condivisi sostanzialmente dalla linea guida dell'AACE nel 1994 (7).

L'ATA nel 1995 suddivide la linea guida in due sezioni: ipertiroidismo ed ipotiroidismo. 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 T3, autoanticorpi antitiroide (la linea guida non specifica gli autoantigeni) o una scintigrafia tiroidea.

Per il follow-up, diverse raccomandazioni vengono fornite 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. È da notare che la terapia farmacologica a lungo termine (di solito 18 mesi) può essere efficace solo nel morbo di Basedow.

¹ Ipotiroidismo subclinico è sinonimo di ipotiroidismo lieve e si riferisce ad un aumento del TSH, associato a valori normali di fT3 e fT4. Analogamente, 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.

- 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.

Viene menzionato nella linea guida il caso particolare di *ipertiroidismo e gravidanza*.

In caso di gravidanza in paziente ipertiroidica, sono consigliati 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, viene consigliato 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.

Nella linea guida vengono fatte speciali considerazioni in merito a ipotiroidismo e 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 parto.

Linea guida della NACB

In una lunga linea guida la NACB fornisce informazioni altamente dettagliate sui metodi di dosaggio di ogni singolo parametro biochimico di funzionalità tiroidea, anche su metodi non più correntemente in uso come il dosaggio del T4 totale e T3 totale. Vengono inoltre riassunti al termine di ogni capitolo sotto forma di "raccomandazioni" i messaggi più salienti della linea guida. La NACB sottolinea l'importanza della collaborazione fra clinico e laboratorista. Se infatti entrambi venissero a conoscenza dei contenuti del lavoro reciproco, potrebbero influire autonomamente sul processo diagnostico, ottimizzando richiesta ed esecuzione dei test e riducendo i costi complessivi. Verranno qui evidenziati solo i punti principali di questa linea guida ritenuti di particolare interesse per la medicina di laboratorio, trascurando quindi gli aspetti morfofunzionali e citologici.

fT3 e fT4. Per quanto riguarda il dosaggio di fT3 e fT4, le metodiche vengono distinte in assolute (basate sul dosaggio radioimmunologico diretto della quota non legata a proteine dopo separazione mediante dialisi o assorbimento su resina) o comparative (in particolare quelle basate sulla competizione con analoghi ormonali). 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: 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 che possono talvolta causare interferenze risultanti in valori eccessivamente alti o bassi (a seconda del metodo di dosaggio)
- farmaci che possono influire in vitro sui test se presenti in concentrazione sufficiente.

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.

TSH. Per quanto riguarda il dosaggio del TSH, viene considerato opportuno disporre comunque di un metodo immunometrico con sensibilità funzionale² uguale o infe-

²La sensibilità funzionale è definita 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.

riore a 0.02 mU/L. Tale metodo 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 sub-clinico e di malattia non tiroidea acuta.

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.

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. Secondo la linea guida, alti livelli di TPO-ab potrebbero inoltre essere associati a rischio di aborto e a insuccesso di procedure di fertilizzazione in vitro. Inoltre non vi è per ora alcun significato clinico di TPO-ab e TGA-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 (TGA-ab).* Il dosaggio di TGA-ab non è suggerito nella diagnosi di autoimmunità tiroidea, in quanto soggetti positivi per TGA-ab, ma negativi per TPO-ab sono raramente affetti da disfunzioni tiroidee. È quindi suggerito dosare esclusivamente i TPO-ab nella diagnosi di malattia autoimmune della tiroide. Il dosaggio di TGA-ab acquista notevole importanza nel follow-up di pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato. Infatti i TGA-ab possono interferire con i 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 TGA-ab può interferire col dosaggio della tireoglobulina, la sensibilità dei metodi è di cruciale importanza. Nei pazienti positivi per TGA-ab nei quali quindi il

dosaggio della tireoglobulina non potrà costituire un indicatore affidabile si potranno utilizzare controlli seriatati degli stessi TGA-ab come sostituto marcatore. Infatti in pazienti TGA-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 tentativi di distinguere l'epitopo della forma stimolatoria da quello della forma inibitoria non hanno portato risultati soddisfacenti. I test comunemente in uso, 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 bovino, non distinguono quindi fra anticorpi stimolatori e inibitori. La linea guida segnala l'inizio della diffusione di una metodica ultrasensibile che sostituisce i recettori di origine bovina con recettori umani ricombinanti; non vengono peraltro ancora fornite indicazioni in merito. Secondo la linea guida della NACB, l'utilità clinica dei dosaggi di TR-ab è limitata all'eventuale necessità di distinguere un'ipertireosi da malattia di Basedow da un'ipertireosi fattizia o da insolite manifestazioni di ipertiroidismo in pazienti affetti da tiroidite subacuta o post partum oppure gozzo multinodulare. 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.

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. È necessario dosare la tireoglobulina preoperatoriamente 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. È 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 contemporaneo dei TG-ab (vedi sopra). Viene prospettata la possibilità che metodiche RIA possano essere meno soggette a interferenza da TG-ab.

Per quanto riguarda lo screening dell'*ipotiroidismo congenito* nel neonato, la NACB consiglia un dosaggio del TSH. Sottolinea inoltre l'importanza della presenza di uno staff di laboratorio specializzato con esperienza in campo di dosaggi immunometrici automatizzati. La terapia 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.

In conclusione la linea guida sottolinea 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.

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 improvvisate e non preannunciate dei metodi di dosaggio. In caso queste avvenissero, 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 cose-guenze dell'errore diagnostico e quindi non sarà messo in condizione di evitarlo.

Conclusioni

Nell'insieme le linee guida esaminate forniscono un numero notevole di informazioni e indicazioni; peraltro la base di evidenza delle singole indicazioni è molto variabile da una linea guida all'altra o all'interno della stessa linea guida. Questo viene riscontrato particolarmente nella linea guida più ricca di informazioni (NACB). Talune affermazioni sono basate solo su uno o pochi studi.

Per un'ulteriore lettura critica delle indicazioni fornite, rivestono sicuro interesse alcuni articoli di revisione pubblicati negli ultimi anni (8,9,10).

Da una valutazione d'insieme emergono come punti di sostanziale consenso:

- l'opportunità emergente di procedure di "case-finding" o anche "screening" di laboratorio per alterazioni funzionali tiroidee
- l'uso del TSH con metodiche di adeguata sensibilità funzionale come unico strumento di "screening" e "case finding" e primo strumento diagnostico
- il dosaggio di fT4 ed eventualmente fT3 segue il dosaggio del TSH nell'iter diagnostico
- il dosaggio degli anticorpi anti tiroide (in particolare TPO-ab e TR-ab) è utile per diagnosticare patologia autoimmune solo in presenza di alterazioni funzionali tiroidee
- il significato diagnostico della tireoglobulina, in assenza di TG-ab, nel follow-up del carcinoma tiroideo differenziato e non in altre tireopatie
- l'opportunità di una stretta collaborazione tra clinico e laboratorista, da programmare nel dettaglio, per il corretto uso degli strumenti diagnostici di laboratorio.

Sono necessarie invece ulteriori evidenze per quanto riguarda:

- l'iper- e ipotiroidismo subclinici (definizione della necessità di terapia e follow-up)
- le indicazioni precise per lo screening della popolazione sana
- il significato diagnostico degli autoanticorpi anti-tiroide in casi particolari (TPO-ab e fertilità, TPO-ab e rischio fetale e neonatale, ruolo diagnostico dei TR-ab dosati con metodica ultrasensibile nel morbo di Basedow).

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 (11):1529-32.
2. American College of Physicians. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;129(2):141-3.
3. Ladenson PW, Singer PA, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1573-5.
4. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. (Review). *N Engl J Med* 2001;345(7):512-6.
5. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. (Review). *N Engl J Med* 2001;345(4):260-5.
6. Singer PA, et al. American Thyroid Association, Care Committee. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Standards of JAMA*. *JAMA* 1995;273(10):808-12.
7. American Association of Clinical Endocrinologists. Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* Vol.1, 1995.
8. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357(9256):619-24.
9. O'Reilly DS. Thyroid function tests-time for a reassessment. (Review). *BMJ* 2000;320(7245):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. (Review). *BMJ* 1996;313 (7056):539-44.