

## Elementi per valutare la funzionalità tiroidea

Prof. Stefania Catalano – Data: 27/10/2023 – Sbobbatori: Rodinò e Maio – Controllori: Maio e Rodinò

### **PARAMETRI PER VALUTARE LA FUNZIONALITA' DELLA GHIANDOLA**

Essi servono per valutare la funzionalità della ghiandola tiroidea e sono utili anche per identificare l'eziologia della patologia.

Gli esami di laboratorio utilizzati per la diagnostica nelle tireopatie sono:

- Dosaggio del TSH, esame di primo livello (diverso dal TSH reflex);
- La valutazione degli ormoni tiroidei:
  - T3 e T4 totali;
  - T3 e T4 liberi (FT3 e FT4);
- Test al TRH, effettuato in condizioni particolari e oggi poco utilizzato;
- Anticorpi anti-tiroide, fondamentali per la diagnosi eziologica, considerato che le due principali patologie dell'iper e ipotiroidismo hanno una patogenesi autoimmunitaria (dato che per l'ipertiroidismo una delle cause principali è il morbo di Basedow e per l'ipotiroidismo la tiroidite di Hashimoto) fondamentale risulta il dosaggio degli anticorpi;
- Ioduria, il dosaggio dello iodio serve soprattutto negli studi epidemiologici che vengono effettuati su determinate popolazioni per valutare lo stato nutrizionale degli individui in merito allo iodio.

I due marcatori molto utilizzati per il monitoraggio dei pazienti con tumore tiroideo sono:

- Tireoglobulina;
- Calcitonina.

Esistono una serie di altri esami di routine, poiché alcune alterazioni, diverse dalle precedenti, si verificano anche in condizioni di ipotiroidismo o ipertiroidismo e quindi possono rappresentare degli indici indiretti. 'Indiretti' in quanto un qualsiasi di questi analiti può essere il primo parametro che si altera e che può ricondurre ad una patologia tiroidea.

#### ***Indici indiretti:***

<i>Analita</i>	<i>Analita</i>
Aminoacidi	AST ALT
Albumina	ALP
Ferritina	Ca
SHBG	Glicemia
Calcitonina	Colesterolo
Catecolammine	Fosfolipidi
CK Totale	Trigliceridi
LDH	Lipoproteine

## **IL TSH**

Il dosaggio del TSH rappresenta l'esame di prima scelta per diagnosticare ipotiroidismo o ipertiroidismo clinico o subclinico, è quindi un esame fondamentale per valutare l'alterazione della funzionalità tiroidea. Infatti, è molto più sensibile delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, considerato che le prime alterazioni che si osservano sono legate al TSH.

Quindi, in caso di un ipotiroidismo o ipertiroidismo subclinico (cioè ancora non sono evidenti manifestazioni cliniche) si nota la variazione del TSH, mentre le frazioni libere degli ormoni possono risultare ancora perfettamente nella norma.

Questo è quindi l'esame di prima scelta e anche quello più sensibile per valutare l'alterazione della funzione della tiroide.

*I valori normali sono:* 0.4 - 5 MUI/ml

Viene dosato con i classici metodi immunometrici che si basano sul legame antigene-anticorpo. Si tratta di metodiche altamente specifiche e sensibili.

In passato si utilizzavano metodiche che impiegavano materiali radioattivi come:

RIA (RadioImmuno Assay) e IRMA (ImmunoRadioMetric Assay), che ormai sono state completamente abbandonate.

Attualmente si utilizzano metodi che per rilevazione utilizzano la luminescenza e così via:

- IEMA (ImmunoEnzymoMetric Assay)
- IFMA (ImmunoFluoroMetric Assay)
- ICMA (ImmunoChemiluminescent Assay)

La rilevazione con i nuovi metodi si basa sempre sul legame antigene-anticorpo.

I metodi si distinguono in generazioni:

- I generazione che rilevava la presenza di TSH solo alla dose di 1 MUI/ml
- II generazione 0.1 - 0.2 MUI/ml
- III generazione  $\leq 0.01$  pUI/ml
- IV generazione 0.004 pUI/ml attualmente utilizzati, sono in grado di rilevare quantità bassissime di TSH. Ciò ha permesso di utilizzare sempre meno i test al TRH o altri dosaggi. Grazie alla sua sensibilità e specificità, questo dosaggio rappresenta l'esame di prima scelta.

Rappresenta anche l'esame di prima scelta per quanto riguarda lo screening neonatale che si effettua con il prelievo di sangue capillare del bambino appena nato.

Si effettua dalla terza alla quinta giornata di vita a livello del tallone del piede.

Si prelevano piccole quantità di sangue che poi si raccoglie su un foglio di carta per essere inviata ai centri di screening di riferimento.

## **DOSAGGIO DEGLI ORMONI TIROIDEI**

Accanto al dosaggio del TSH, è utile in molte condizioni, per valutare complessivamente la funzionalità della ghiandola tiroidea, il dosaggio degli ormoni tiroidei.

Possono essere dosati T3 e T4 totali, cioè la T3 e la T4 legate alle proteine plasmatiche. Infatti, gli ormoni liberati dalla tiroide in circolo sono veicolati dalle proteine plasmatiche per giungere poi a livello dei tessuti target. Anche se è la frazione libera quella responsabile degli effetti biologici.

La T3 T4 totale si dosa sempre con Metodi immunometrici:

In precedenza, si utilizzavano i traccianti isotopici:

- IRMA, RIA

Attualmente si preferiscono i traccianti non isotopici:

- IEMA, IFMA, ICMA

**RICORDA:** attualmente il dosaggio della T3 e T4 totali è stato quasi completamente abbandonato, perché si preferisce dosare le frazioni libere FT3 ed FT4, ciò per due motivi:

1. perché gli ormoni tiroidei si legano alla TBG, cioè la globulina legante gli ormoni tiroidei. Esistono una serie di condizioni e cause sia genetiche che acquisite che modificano la concentrazione delle proteine plasmatiche e di conseguenza modificano anche il valore degli ormoni tiroidei. Una modifica di queste proteine si riflette sul dosaggio degli ormoni. Quindi, c'è il rischio di ritrovare un valore che non è quello reale, ma riflette solo il valore della proteina plasmatica.  
**Esempio:** si verifica un aumento della proteina plasmatica e di conseguenza si verifica anche un aumento dell'ormone tiroideo, ma in realtà non è un aumento reale dell'ormone, ma è solo dovuto all'aumento della concentrazione della proteina.
2. La frazione libera è quella che si lega al recettore responsabile dell'effetto biologico.

Il T4 per il 99.9% è legato a proteine come (TBG, TBPA ALB).

Il T3 per il 99.7% è legato al TBG.

Variazioni di TBG modificano T4 e T3, ma non FT4 e FT3.

<i><b>Aumentata TBG</b></i>	<i><b>Diminuita TBG</b></i>
<i><b>Cause genetiche:</b></i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevata TBG congenita.</li> </ul>	<i><b>Cause genetiche:</b></i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bassa o assente TBG congenita.</li> </ul>
<i><b>Cause acquisite:</b></i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ormonali</u>: iperestrogenismo, infatti, un incremento degli estrogeni, aumenta questa proteina. Va monitorata durante la gravidanza;</li> <li>• <u>Farmaci</u>: furosemide, salicilati, difenilidantoina.</li> <li>• <u>Malattie sistemiche</u>: mieloma, epatiti, porfirie, cirrosi epatica, sindromi nefrosiche.</li> </ul>	<i><b>Cause acquisite:</b></i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Androgeni, glicocorticoidi.</li> </ul>

Per i motivi sopracitati dosiamo le frazioni libere, cioè FT3 ed FT4.

### **FT3 e FT4 DOSAGGI**

#### **Metodi Indiretti**

Test basato sulla misura della concentrazione totale dell'ormone e della Frazione libera derivata da una misura della TBG, dalla frazione di captazione degli ormoni dal siero o dalla percentuale libera valutata indirettamente con un tracciante (FT4E-FT3E).

**Metodi Diretti** (più utilizzati, poiché sono a disposizione dei kit estremamente sensibili e specifici che danno dei valori molto attendibili sul risultato)

I Test sono basati:

1. **sulla separazione fisica della fase libera e legata** (utilizzo di colonne cromatografiche, dialisi, ultrafiltrazione).
2. **Test senza separazione fisica** (principio degli immunodosaggi):
  1. Incubazione del campione con un anticorpo molto specifico anti-T4 o -T3;

2. I siti anticorpali non occupati sono inversamente proporzionali alla concentrazione dell'ormone libero e sono quantificati utilizzando un analogo marcato.

**FT4: v.n. 0.7 - 1.8 ng/dl**

**FT3: v.n. 0.2 - 0.5 ng/dl**

**TEST AL TRH** (si utilizza solo in alcuni casi)

In endocrinologia i test di stimolazione o soppressione sono molto utilizzati.

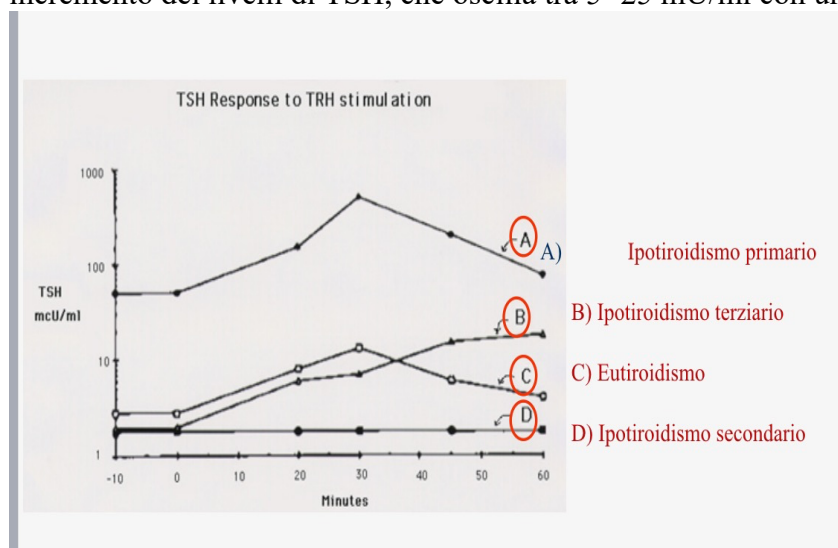
Il test del TRH è un test di stimolo, poiché il TRH è un fattore di rilascio prodotto a livello ipotalamico e tramite il circolo portale a livello ipofisario in corrispondenza dell'adenipofisi ha l'effetto di stimolare la secrezione del TSH.

Possiamo riprodurre questa situazione andando a somministrare il TRH e poi andando a dosare il livello del TSH.

La somministrazione avviene endovena di 200-500 µg o 5-7 g/kg.

Poi si procede con il dosaggio del TSH ai tempi 0 (cioè prima della sua somministrazione del TRH, così da avere il valore base del TSH). Si lascia l'ago in vena e si procede con il dosaggio del TSH sulle quantità di sangue prelevate dopo 20, 40, 60, 120 minuti dalla somministrazione.

In condizioni di normalità, se funziona normalmente l'asse ipotalamo-ipofisario, si verifica un rapido incremento dei livelli di TSH, che oscilla tra 5 -25 mU/ml con un picco a 30 minuti.



In caso di **ipotiroidismo primario**, cioè legato ad una deficienza o alterazione presente in corrispondenza della ghiandola tiroidea, si verifica una risposta paradossa del TSH. Quindi dopo 30 minuti, si verifica un suo aumento raggiungendo valori molto più elevati per poi ritornare nuovamente a valori di normalità. Se si verifica un **ipotiroidismo secondario**, cioè un ipotiroidismo che dipende dall'ipofisi con una diminuzione

del TSH, il TRH è assente e quindi il grafico è piatto.

In caso di **ipotiroidismo terziario**, quindi con un deficit a livello dell'ipotalamo, se si somministra il TRH dall'esterno, si verifica un incremento del TSH che risulta ritardato, cioè non si osserva dopo 30 minuti come avviene in condizioni di eutiroidismo, ma è shiftato e protratto ad un tempo successivo.

Quindi, si ricorre al test del TRH in condizioni rarissime, ma non per distinguere un ipotiroidismo primario da un secondario (che si distingue semplicemente perché il TSH secondario è basso, nel primario è alto e quindi non c'è necessità di ricorrere al test del TRH), ma si ricorre a questo tipo di test se si vuole riconoscere un ipotiroidismo secondario da un terziario; infatti, in entrambi i casi il TSH è basso insieme alle frazioni libere degli ormoni tiroidei.

**Domanda:** il TSH risulta basso perché è basso a livello ipofisario oppure perché c'è un'alterazione del fattore di rilascio ipotalamico? In questo caso il test del TRH è utile a dare una risposta dato che permette di effettuare la differenziazione tra ipotiroidismo secondario e terziario.

**RICAPITOLANDO:** per valutare la funzionalità della ghiandola tiroidea si procede con il dosaggio delle frazioni libere degli ormoni tiroidei e il TSH. Se si riscontra un TSH elevato e frazioni libere basse, allora si tratta di un ipotiroidismo primario. L'**ipotiroidismo primario** rappresenta la quasi totalità delle forme di ipotiroidismo, in questo caso il TSH è alto perché a causa della ridotta funzionalità della ghiandola tiroidea, viene meno il feedback negativo esercitato dagli ormoni tiroidei sul TSH.

Se, invece, le frazioni libere sono normali, ma il TSH è leggermente aumentato senza un quadro clinico evidente, si verifica un **ipotiroidismo primario subclinico**, poiché non sono ancora evidenti i sintomi e i segni dell'ipotiroidismo, le frazioni libere possono essere anche normali o comunque ai limiti inferiori, mentre inizia ad aumentare il TSH.

Il TSH è infatti il più sensibile quindi è il primo ad alterarsi e solo dopo le frazioni tendono a scendere. In questi casi può essere anche effettuato un test del TRH che determina una risposta esagerata del TSH.

Generalmente per la diagnosi di ipotiroidismo subclinico raramente si effettua il test al TRH poiché ci si ferma alla valutazione del TSH alto e alle frazioni basse associati ad un'ecografia.

Se l'**ipotiroidismo è centrale**, cioè di natura o ipofisaria o ipotalamica, si riscontrano le frazioni libere basse con TSH basso o ai limiti inferiori. In questo caso, per distinguere se l'ipotiroidismo è o ipofisario o ipotalamico, è necessario il test al TRH.

È l'unico caso in cui il test al TRH risulta necessario, perché se abbiamo una risposta assente vuol dire che la lesione è ipofisaria, se la risposta è normale però ritardata e protratta come visto in precedenza allora vuol dire che la lesione è ipotalamica.

Nell'ipertiroidismo si riscontra il dosaggio delle frazioni libere e del TSH.

Nel caso dell'ipertiroidismo classico, cioè legato ad un'iperfunzione della ghiandola tiroidea o altre condizioni di tireotossicosi, si riscontrano frazioni libere aumentate e il TSH basso o addirittura soppresso.

Esistono però delle condizioni rarissime in cui si può avere una frazione libera aumentata e un TSH anche aumentato. Si tratta, quindi, di un ipotiroidismo legato o ad un'inappropriata secrezione di TSH (come nel tumore ipofisario TSH secernente, che comporta un'iperfunzione della ghiandola tiroidea) o ad una resistenza agli ormoni tiroidei.

Nella maggior parte dei casi però si verifica frazione libera aumentata e TSH soppresso.

### **TIREOPATIE AUTOIMMUNI**

Il dosaggio del TSH e FT permette di valutare un eventuale ipotiroidismo o ipertiroidismo.

Una volta definita la patologia, per capire la causa e quindi per individuare qual è la condizione che determina l'ipotiroidismo o ipertiroidismo, oltre ad esami strumentali, come un'ecografia e al dosaggio ormonale, esistono altri tipi di esami di laboratorio (si sfrutta la relazione antigene-anticorpo).

Le due principali patologie di tipo autoimmune, responsabili di ipotiroidismo ed ipertiroidismo sono:

- **Morbo di Basedow:** forma di ipertiroidismo, si manifesta con la presenza di autoanticorpi diretti verso il recettore del TSH;
- **Tiroidite di Hashimoto:** nella prima fase il paziente manifesta **hashitossicosi**, cioè un processo infiammatorio che determina la distruzione dei follicoli e quindi un rilascio in circolo degli ormoni tiroidei, causando una *fase transitoria di ipertiroidismo* che si risolve in maniera del tutto naturale. In alcuni casi può permanere una condizione di eutiroidismo oppure evolvere nell'ipotiroidismo. In questo caso, il processo autoimmune porta alla distruzione della ghiandola tiroidea, quindi il tessuto parenchimale caratterizzante la tiroide viene sostituito da un tessuto fibroso, in cui si ha una ridotta funzionalità della tiroide.

### **ANTICORPI ANTI-TIROIDE**

Gli autoanticorpi che si possono dosare per individuare le due patologie sopracitate sono:

- Anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb);
- Anticorpi anti-perossidasi (TPO Ab);
- Anticorpi anti-recettore TSH (TSH-RAb).

Questi autoanticorpi sono diretti verso gli antigeni, già visti in precedenza.

In particolare, i primi sono diretti alla **tireoglobulina**, che è una glicoproteina secreta dalle cellule follicolari e conservata all'interno del colloide. La tireoglobulina rappresenta il precursore degli ormoni tiroidei.

I secondi sono diretti alla **perossidasi**, enzima che catalizza l'ossidazione dello ioduro e dell'accoppiamento dei residui tirosinici. È fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei.

Infine, il terzo è diretto al **recettore del TSH**, localizzato a livello delle cellule follicolari che interagisce con il TSH, che è poi il responsabile del controllo della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei.

Antigene	Peso Molecolare	Funzioni Principali
Tireoglobulina (Tg)	660 kDa	Precursore degli ormoni tiroidei
Perossidasi Tiroidea (TPO)	101-107 kDa	Catalizza l'ossidazione dello ioduro e dell'accoppiamento dei residui tirosinici
Recettore del TSH	90 kDa	Trasduzione del messaggio del TSH

Questi anticorpi si dosano con i metodi immunometrici (RIA, IRMA, ICMA)

Un aumento di anticorpi anti-tireoglobulina può essere riconducibile alla tiroidite di Hashimoto.

Un incremento degli anticorpi anti-perossidasi, può riscontrarsi nel morbo di Basedow o nella Tiroidite di Hashimoto.

La diagnosi viene fatta sulla base dei valori degli ormoni, ecografia e dosaggio degli anticorpi.

Quelli più specifici per la tiroidite di Hashimoto sono gli anti-TPO, talvolta possono essere elevati ma con una normale funzionalità tiroidea. In tal caso non si procede con il trattamento terapeutico, in quanto, si tratta di un processo cronico.

In passato, si effettuava una terapia cortisonica. Oggi, in presenza di una tiroidite cronica, quando gli anti-TPO sono elevanti e la funzionalità tiroidea è conservata, non si effettua alcun trattamento.

In caso in cui la funzionalità sia effettivamente ridotta, si procede con la terapia.

Un aumento del TSH-RAb è sicuramente riconducibile al Morbo di Basedow.

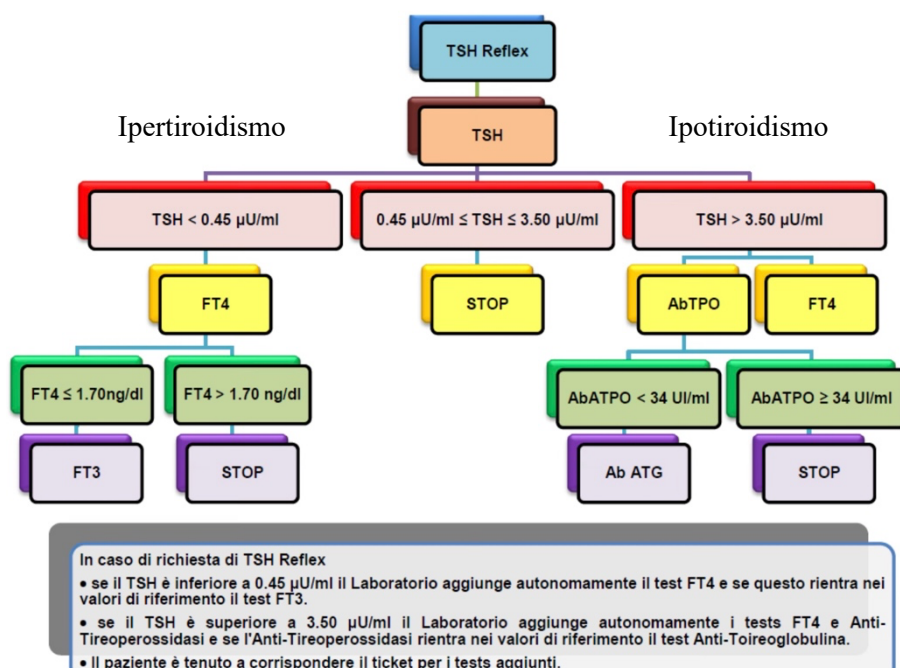
I test in commercio sono recettoriali e valutano in % quanto il siero in esame sia capace di inibire il legame tra TSH radiomarcato ed il suo recettore.

**RIASSUNTO:** la funzionalità tiroidea viene valutata attraverso il dosaggio del TSH, FT3 e FT4, ma talvolta si procede con il dosaggio più sensibile del TSH Reflex. Si tratta di un esame che permette di effettuare analisi secondarie più specifiche.

Infatti, con il TSH Reflex, si valuta solo il TSH ed in base al valore ottenuto, il Medico di Laboratorio decide se effettuare o meno altri esami.

Questo è utile anche per ridurre la spesa sanitaria dato che, in molti casi, dosare solo il TSH è già esaustivo.

In caso di alterazioni al valore, si effettuano altri esami (vedi e studia immagine).



### IODURIA

La ioduria è un dosaggio dello iodio nelle urine. Si dosa con metodi colorimetrici con l'utilizzo dello spettrofotometro.

È importante per indagini epidemiologiche su un campione di popolazione in modo da valutare il valore mediano, utile per valutare lo stato nutrizionale nella popolazione in analisi.

Ioduria mediana (ug/L)	Intake di iodio	Stato iodico
< 20	Insufficiente	Carenza iodica severa
20- 50	Insufficiente	Carenza iodica moderata
50 -100	Insufficiente	Carenza iodica lieve
100 -299	Adeguate	Ottimale
>300	Eccessivo	Rischio patologico (ipertiroidismo, tiroiditi autoimmuni)

### VALUTAZIONE DI ALTRI ANALITI

Di seguito i valori di analiti che possono essere responsabili di Ipotiroidismo e Ipertiroidismo:

Ci soffermiamo, in particolare, sul colesterolo.

Un colesterolo elevato può essere indice di ipotiroidismo ed in questo caso viene richiesta anche l'analisi degli ormoni tiroidei.

Analita	Ipotiroidismo	Ipertiroidismo
Aminoacidi	-	+
Albumina	-	+
Ferritina	-	+
SHBG	-	++
Calcitonina	-	+
Catecolamine	+	+
CK totale	+	-
LDH	+	-
ALT	+	-
AST	N	+
ALP	N	+
Ca	-	+
Glicemia	-	+
Colesterolo	+	-
Fosfolipidi	+	-
Trigliceridi	+	-
Lipoproteine	+	-