

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 13 - Giugno 1985 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova A.T.A. Genova

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio

*Italiano*



**B. Busnardo - M. E. Girelli**  
**D. Nacamulli - G. P. Zanatta**

## II TSH



# 13

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1985

# Caleidoscopio

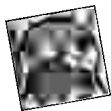
*Italiano*



**B. Busnardo - M. E. Girelli**  
**D. Nocamulli - G. P. Zanatta**



## **II TSH**



Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

**13**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1985

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall' *International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

## Fisiopatologia

La tireotropina o TSH (Thyroid Stimulating Hormone) è una glicoproteina con un peso molecolare di 28.300 dalton, contiene circa il 15% in peso di carboidrati ed è composta di due catene peptidiche, la catena alfa e la catena beta, legate da due ponti non covalenti, che possono essere dissodate per esempio in acido propionico 1 M.

La subunità alfa del TSH umano ha un peso molecolare di 12.500 dalton ed è composta da 96 aminoacidi, identici nella loro sequenza lineare a quelli di LH, FSH e hCG. La subunità beta ha un peso molecolare di 13.800 dalton ed ha 110 residui aminoacidici diversi sia da quelli dell'LH che del FSH e hCG. ad essa viene attribuita la specificità immunologica e biologica del TSH completo. Le subunità beta e alfa come tali non hanno attività ormonale, ma l'acquistano se sono incubate insieme. È possibile produrre ibridi ricombinando una subunità beta del TSH con le subunità alfa dell'LH o del FSH. Tutti questi ibridi hanno attività TSH: quindi le subunità beta di per sé non posseggono attività ormonale, ma conferiscono specificità ormonale ad una subunità alfa.

Il TSH è sintetizzato in specifiche cellule dell'ipofisi anteriore ed è immagazzinato in piccoli granuli dispersi nel citoplasma.

La secrezione del TSH si verifica mediante fusione dei granuli con la membrana plasmatica. Oltre che TSH intero anche le subunità alfa e beta possono essere secrete nel sangue dove sono dosabili con specifici metodi radioimmunologici. Le subunità alfa e beta sono inizialmente sintetizzate in quantità equivalenti, ma sono secrete dall'ipofisi assieme al TSH intero in un rapporto beta/alfa di circa 1/3.

Nell'ipofisi anteriore vi sarebbero due distinti pool di subunità alfa, uno associato con le cellule tireotrope e sensibile ai livelli ematici degli ormoni tiroidei ed un altro associato con le cellule gonadotrope e sensibile ai livelli di estrogeni. I livelli ematici di subunità alfa possono cambiare in risposta ai cambiamenti dei livelli di o.t., indipendentemente da cambiamenti dei livelli di estrogeni e di gonadotropine. Mentre normalmente il maggior contributo ai livelli di subunità alfa nel siero deriva dalle gonadotrope, nell'ipotiroidismo il maggior contributo deriva dalle tireotrope.

Il livello ematico della subunità alfa varia pertanto con l'età e con il sesso. La subunità beta ha invece una concentrazione sovrapponibile in tutti i soggetti normali.

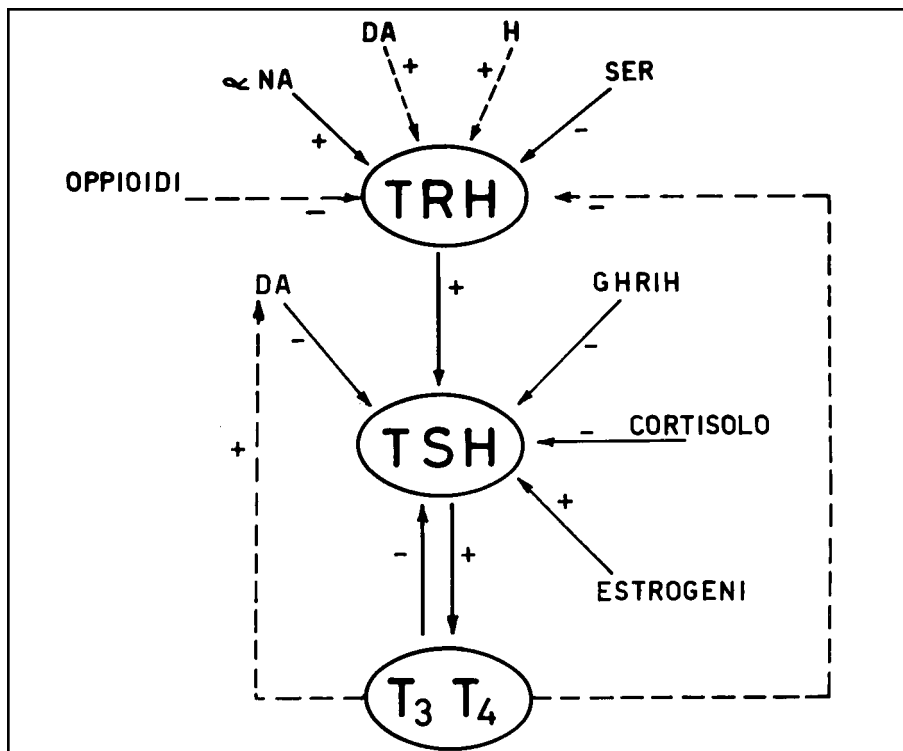
Nelle condizioni di alterata funzionalità tiroidea le due subunità subiscono modificazioni consensuali a quelle del TSH intero e così pure rispondono a stimoli inibitori, apparendo quindi regolate dagli stessi meccanismi. Il rapporto fra le due subunità si modifica in alcune situazioni patologiche, in pazienti con ipotiroidismo centrale da TSH inattivo dal punto di vista biolo-

gico il rapporto alfa/beta aumenta notevolmente; nelle sindromi ipertiroidiche da inappropriata secrezione di TSH di origine tumorale il rapporto è spostato a favore delle subunità alfa.

Il legame del TSH con il recettore di superficie è mediato da una interazione fra le due subunità. La subunità beta riconosce il recettore specifico e vi si lega; al legame segue una modificazione della conformazione del complesso recettore-subunità beta-subunità alfa, per cui la subunità alfa viene come spinta all'interno della membrana cellulare ad attivare l'adenilciclasi e dare l'avvio all'azione ormonale.

### Effetto degli ormoni tiroidei sulla secrezione di TSH

La sintesi e la secrezione del TSH sono sottoposti a controlli inibitori e stimolatori, (vedi fig. 1). Il principale effetto inibitorio sulla sintesi e



**Figura 1. Rappresentazione schematica del sistema di controllo della sintesi e secrezione del TSH.**

+effetto stimolatorio; -effetto inibitorio; ----azione supposta non accertata; NA = Noradrenalina; DA = Dopamina; H = Istamina; SER = Serotonina; GHRIN = Somatostatina

secrezione del TSH è esercitato dagli ormoni tiroidei direttamente a livello ipofisario attraverso un meccanismo a feed-back negativo.

Il meccanismo molecolare di tale soppressione non è ancora completamente chiarito. Studi sperimentali hanno dimostrato che la soppressione della secrezione di TSH avviene dopo interazione dell'ormone tiroideo con uno specifico recettore nucleare delle cellule tireotrope che ha un'affinità per la  $T_3$  10 volte superiore a quella per la  $T_4$ . Il processo inibitorio sia della sintesi che della liberazione di TSH già formato richiede probabilmente l'induzione della sintesi di una proteina che blocca gli effetti stimolatori del TRH sulla sintesi e secrezione del TSH. È stata trovata una correlazione lineare fra numero di recettori nucleari occupati dalla  $T_3$  e grado di soppressione del TSH.

Nel ratto l'iniezione e.v. acuta di  $T_4$  in dose circa 10 volte superiore a quella di  $T_3$  è in grado di inibire completamente la secrezione di TSH. Il grado e la velocità di caduta del TSH dopo  $T_4$  sono comparabili a quelle osservabili dopo la somministrazione acuta di  $T_3$ , hanno solo una durata più lunga. Durante la rapida diminuzione di TSH causata dalla iniezione acuta di  $T_4$  i livelli di  $T_3$  nel siero non si modificano. Inoltre dopo iniezione endovenosa acuta di  $T_4$ , solo  $T_3$  è stata trovata a livello dei recettori nucleari. Pertanto questa  $T_3$  non deriva dalla dealogenazione periferica della  $T_4$ , bensì dalla conversione di  $T_4$  in  $T_3$  all'interno delle cellule tireotrope stesse. In effetti l'inibizione della secrezione di TSH dopo iniezione acuta di  $T_4$  si verifica egualmente in animali pretrattati con propiltiouracile, che è un inibitore della dealogenazione periferica della  $T_4$  ma non di quella ipofisaria, mentre non si verifica dopo pretrattamento con ipiodato sodico che è un inibitore generale della conversione di  $T_4$  in  $T_3$  e quindi anche di quella intrapituitarica. Si ritiene infatti che la dealogenazione periferica della  $T_4$  in  $T_3$  sia catalizzata da un enzima verosimilmente diverso da quello responsabile della dealogenazione intrapituitarica.

È probabile pertanto che in condizioni normali l'effetto inibitorio sulla sintesi e secrezione di TSH sia sostenuto solo dalla  $T_3$  e che la  $T_4$  a livello ipofisario non eserciti alcun effetto diretto, ma solo quello attribuibile alla  $T_3$  che da essa viene generata, sia a livello intrapituitarico stesso, sia alla periferia.

Questi dati potrebbero indicare che nella pratica clinica la  $T_3$  dovrebbe essere l'agente migliore nella soppressione farmacologica della secrezione di TSH. Questo è vero solo in parte. Un dato molto importante emerso dagli studi di Larsen e col. è che i recettori nucleari per la  $T_3$  nelle cellule tireotrope ipofisarie presentano caratteristiche diverse rispetto ai recettori nucleari delle cellule di altri tessuti (per es. fegato e rene). Essi hanno dimostrato che nell'ipofisi i recettori nucleari sono saturati per circa l'80% e che solo il 50% della  $T_3$  presente nei recettori nucleari ipofisari deriva dalla  $T_3$  del siero, mentre il restante 50% deriva dalla dealogenazione intrapituitarica della  $T_4$  in  $T_3$ . Nelle cellule degli altri tessuti invece, i recettori nucleari sono saturi solo del 50% e la conversione intracellulare della  $T_4$  in  $T_3$  contribuisce solo per il 20% alla quantità di  $T_3$  presente nei recettori nucleari, mentre il restante 80% deriva dalla  $T_3$  circolante.

In assenza di  $T_4$  le concentrazioni di  $T_3$  nel siero devono aumentare di circa il doppio per saturare i recettori nucleari ipofisari e quindi sopprimere il TSH. Questo è confermato dai dati esposti in un nostro studio nel quale abbiamo rilevato in pazienti tiroidectomizzati per cancro in terapia con sola  $T_3$  che il livello medio di  $T_3$  nel siero necessario per sopprimere il TSH era circa il doppio dei livelli di  $T_3$  dei soggetti normali.

In tali soggetti è presumibile che le cellule dei tessuti (e probabilmente anche del cuore) nei quali i recettori nucleari sono saturati principalmente dalla  $T_3$  circolante, si trovino in una situazione di relativo ipertiroidismo. Quindi la terapia soppressiva con  $T_3$ , pur essendo molto efficace a tempi brevi e indispensabile in certe circostanze, non può essere considerata né fisiologica né immune da rischi se praticata cronicamente.

La somministrazione di o.t. a breve e lungo termine ha effetti diversi nella soppressione del TSH. La somministrazione a lungo termine inibisce la sintesi del TSH. In ratti trattati con o.t. per tempi prolungati la quantità di TSH presente nell'ipofisi è assai scarsa se non nulla, mentre all'opposto in ratti tiroidectomizzati la quantità di TSH sintetizzata ogni giorno è di circa 20-30 volte maggiore di quella di animali normali. Gli effetti dell'o.t. sulla sintesi del TSH sono facilmente comprensibili considerando che il meccanismo di azione dell'o.t. è iniziato da un legame della  $T_3$  con uno specifico recettore nucleare a cui segue nelle cellule ipofisarie la inibizione della sintesi di RNA messaggero per la formazione di TSH.

La somministrazione acuta di o.t. sopprime invece la secrezione di TSH già formato. È stato infatti visto che il contenuto ipofisario di TSH è aumentato nella prima ora dopo iniezione e.v. di  $T_3$ , se anche nel siero il TSH era già ridotto del 30-40%. Il meccanismo attraverso il quale l'o.t. inibisce la secrezione di TSH già formato non è molto chiaro.

Gli o.t. potrebbero agire riducendo la sensibilità delle cellule tireotrope al TRH. È stato visto che gli o.t. riducono il numero dei recettori per il TRH nelle cellule tireotrope, ma tale effetto probabilmente non si verifica abbastanza rapidamente da giustificare una riduzione del TSH nelle prime ore della somministrazione acuta di o.t..

È probabile che l'inibizione della secrezione di TSH già formato sia legata alla induzione della sintesi di una proteina che interferisce con la risposta cellulare al TRH. A sostegno di questa ipotesi vi sarebbe la correlazione lineare fra numero di recettori nucleari occupati e grado di inibizione della secrezione di TSH. La maggior obiezione a questa ipotesi è che l'inibizione del rilascio di TSH dopo  $T_3$  si verifica molto rapidamente mentre la sintesi proteica richiede un certo tempo.

È stato anche ipotizzato che la  $T_3$  agisca modificando l'afflusso del Ca indotto dal TRH. Poiché il meccanismo d'azione del TRH è strettamente legato con un aumento del Ca nel citosol, la  $T_3$  potrebbe agire inibendo questo meccanismo.

La cinetica della soppressione del TSH è stata recentemente studiata nel

nostro laboratorio in soggetti a-tiroidei per cancro della tiroide che riprendevano la terapia con ormone tiroideo in dosi soppressive dopo l'interruzione legata alla esecuzione di una scintigrafia totale corporea. Tali studi hanno dimostrato che la caduta dei livelli di TSH fino a valori subnormali e ancor più la completa inibizione delle risposte del TSH allo stimolo con TRH è un evento che si verifica con notevole lentezza e più lentamente usando la T<sub>4</sub> che non la T<sub>3</sub>. In questi soggetti vi era un considerevole intervallo di tempo (anche 15-20 giorni) fra raggiungimento nel siero di livelli normali o soprannormali di T<sub>4</sub> e di T<sub>3</sub> e caduta dei livelli di TSH a valori subnormali e soprattutto inibizione della risposta del TSH al TRH. Anche ammettendo che la terapia con ormone tiroideo abbia determinato una pronta inibizione della sintesi di TSH, la secrezione delle grandi quantità di TSH già formato continuava ancora per un certo tempo sotto l'azione del TRH endogeno o esogeno non controbilanciato dagli o.t. presenti nel sangue.

E del resto ben nota da numerosi anni la condizione opposta, e cioè che la sintesi e la secrezione di TSH in risposta al TRH rimangono depresse per un certo tempo pur in presenza di normali livelli di o.t. in pazienti o animali nei quali il TSH era stato precedentemente soppresso da un eccesso di o.t. endogeni (ipertiroidei) o esogeni (terapia con o.t.).

Un aspetto del sistema di regolazione della secrezione di TSH da parte degli o.t. nell'uomo che ha importanti implicazioni cliniche è infatti la estrema delicatezza del meccanismo di feed back ipofisario, e la sua sensibilità a variazioni anche minime dei livelli di ormoni tiroidei come se esistesse un set-point ipofisario molto preciso e costante per un determinato individuo. La somministrazione a soggetti normali di piccole dosi di o.t., sufficienti a determinare un aumento molto modesto delle concentrazioni plasmatiche di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e ampiamente all'interno del range normale, è seguita da una significativa riduzione dei livelli di TSH e della risposta del TSH al TRH.

Inversamente, la somministrazione di grandi dosi di ioduro a soggetti normali, determinando una inibizione della secrezione ormonale e una diminuzione anche lieve delle concentrazioni plasmatiche di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, ancora ampiamente all'interno dei valori normali, è accompagnata da un significativo aumento della concentrazione di TSH e della sua risposta al TRH.

Sul piano clinico esempi di questa estrema sensibilità del meccanismo di feedback ipofisario sono frequenti. Basti qui ricordare il quadro ormonale dell'adenoma autonomo iperfunzionante in fase pretossica~ la scintigrafia di questi soggetti mostra abitualmente un'unica zona tiroidea funzionante che corrisponde all'adenoma mentre il restante parenchima è funzionalmente inibito. La soppressione del TSH è confermata dalla sua mancata risposta allo stimolo con TRH ma la concentrazione di T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> è ancora perfettamente normale. La stessa situazione si trova in soggetti con oftalmopatia di Graves eutiroidea, che presentano normali valori di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e mancata risposta del TSH allo stimolo con TRH. La situazione inversa si ha nel cosiddetto ipotiroidismo subclinico nel quale T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> sono perfettamente normali il TSH può essere normale o modestamente elevato ma la risposta allo stimolo con TRH è esagerata.



## Effetto dei metaboliti o degli analoghi

L'acido 3,5,3', triiodotiroacetico (TRIAAC) è prodotto dalla deaminazione della triiodotironina, ed è presente normalmente nel siero dei soggetti normali alla concentrazione di 5-15 ng/100 ml. Esso può essere usato in clinica per ridurre la secrezione di TSH sia in condizioni di normalità che in condizioni di iperproduzione; si è visto infatti che al dosaggio di 1.4 mg al giorno per os, esso provoca in soggetti normali e in ipotiroidei, una riduzione della risposta del TSH al TRH, mentre i livelli basali negli ipotiroidei pur riducendosi non si portano a livelli normali. Usando dosi più elevate, 3 mg per 3 settimane, altri autori hanno notato una riduzione dei valori sierici di TSH nell'ambito della norma in condizioni di iperproduzione non neoplastica.

La Destrotiroxina (DT<sub>4</sub>) è l'analogo destrogiro della Tiroxina naturale (LT<sub>4</sub>) ed è stata ampiamente usata in passato nel trattamento delle iperlipemie, in quanto si era dimostrata capace di ridurre i livelli di colesterolo senza aumentare significativamente il consumo di ossigeno. In anni più recenti si è visto che la DT<sub>4</sub> era capace di inibire il TSH sia in ipotiroidei che in eutiroidei. È probabile che la DT<sub>4</sub> produca questi effetti mediante conversione in DT<sub>3</sub> all'interno delle cellule tireotrope, perchè studi in vitro hanno dimostrato che il legame della DT<sub>4</sub> per i recettori nucleari ipofisari era minimo, mentre quello della DT<sub>3</sub> era significativo e simile a quello della LT<sub>4</sub> (e cioè circa 1/10 di quello della LT<sub>3</sub>). L'effetto della DT<sub>4</sub> sulla secrezione del TSH è stato studiato anche nel nostro laboratorio dimostrando che nel soggetto normale le dosi equipotenti nel ridurre il TSH sono pari a 4 mg di DT<sub>4</sub> e 0.15 mg di LT<sub>4</sub>.

Un altro analogo degli o.t. utilizzato in clinica è il 3'-isopropil-3,5-diiodo-L-Tiro-nina (DIIP) che si è dimostrato più potente anche della T<sub>3</sub>: sono infatti sufficienti 18-20 jxg di DIIP al giorno per ridurre i livelli di TSH sia nel soggetto normale che nell'ipotiroideo rispetto ai 60-80 µg di T<sub>3</sub>. La soppressione indotta dal DIIP si mantiene inoltre più a lungo di quella indotta dalla T<sub>3</sub>, probabilmente per un suo ridotto metabolismo.

Un altro analogo ancora dotato di attività tiromimetica è il 3'-isopropil-3,5-dime-til-tironina (DIMII) che ha la caratteristica di non essere alogenato. Esso pure si è dimostrato capace di ridurre i livelli di ISII e la risposta del TSH al TRH, anche se in misura notevolmente inferiore a quella della T<sub>3</sub>, ma ancora con effetto che si mantiene più a lungo. L'attività soppressiva del TSH posseduta da questo composto è un dato molto importante in quanto dimostra che la presenza dello iodio non è necessaria per l'azione degli o.t., che sarebbe invece legata ad una particolare struttura stereochimica tridimensionale.

## Relazioni fra livelli di $T_3$ e $T_4$ e TSH nella deficienza iodica e nella sindrome da bassa $T_3$

Da quanto esposto è anche possibile chiarire le relazioni fra  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH nell'ipotiroidismo e nella deficienza iodica. Appare ormai chiaro che la  $T_3$  è responsabile della maggior parte se non di tutta l'attività metabolica tiroidea. Ciò nonostante è ampiamente noto che nell'ipotiroidismo primario la concentrazione di  $T_4$  è ridotta, il TSH è elevato, ma la  $T_3$  può essere del tutto normale. Analogamente nella deficienza iodica l'iperplasia tiroidea è accompagnata da riduzione della  $T_4$ , da modesta elevazione del TSH e livelli normali o anche aumentati di  $T_3$ . Lo stesso succede nella tiroidite di Hashimoto in fase iniziale.

In tutte queste condizioni esiste una correlazione inversa molto migliore fra i livelli di TSH e  $T_4$  che non fra TSH e  $T_3$ , come se la  $T_4$  del siero avesse un effetto sulla secrezione di TSH indipendentemente dal suo ruolo di precursore della  $T_3$  del siero.

Ora che sappiamo che la  $T_3$  del siero è in grado di saturare solo il 50% dei recettori nucleari ipofisari, mentre il restante 50% deve derivare dalla conversione intrapituitarica della  $T_4$  in  $T_3$  si capisce molto bene perchè in questi soggetti la secrezione di TSH sia aumentata anche se la concentrazione di  $T_3$  nel siero è normale.

Meno chiari sono invece i rapporti fra  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH nel digiuno e nelle gravi malattie croniche. In tali condizioni la conversione periferica della  $T_4$  in  $T_3$  è notevolmente ridotta con formazione alternativa di reverse  $T_3$ , che è inattiva dal lato metabolico. I livelli di  $T_3$  nel siero sono notevolmente diminuiti (low  $T_3$  syndrome) mentre quelli di  $T_4$  possono essere o poco ridotti o normali o anche aumentati. Il TSH può essere normale o addirittura ridotto e pure ridotta è la risposta del TSH al TRH.

Il meccanismo di questo comportamento paradossale del TSH è completamente sconosciuto. Infatti ci si dovrebbe aspettare che anche se la  $T_3$  derivante dalla conversione intrapituitarica della  $T_4$  del siero è ancora normale (nel digiuno la conversione pituitarica di  $T_4$  in  $T_3$  è molto meno ridotta di quella periferica) la mancata saturazione dei recettori nucleari ipofisari per il 50% dalla  $T_3$  del siero (che è fortemente ridotta) dovrebbe portare ad un aumento del TSH.

Sono state avanzate molte ipotesi, ma tutte sono state smentite come quella di un effetto mediato dal GH, dal cortisolo o dalla somatostatina, infatti tutte queste sostanze non sono modificate dal digiuno. È stato ipotizzato che il digiuno modifichi le concentrazioni dei recettori per la dopamina nelle tireotrope o alteri la capacità legante degli stessi recettori. L'effetto del digiuno sulla secrezione di TSH ha importanti ripercussioni cliniche; infatti in ipotiroidi lievi severamente malati il TSH e la sua risposta al TRH possono essere normali, portando al misconoscimento della malattia.

## Controllo ipotalamico sulla secrezione di TSH

### A) Stimolazione

Il controllo ipotalamico sulla cellule tireotrope è complesso, l'azione stimolatoria è esercitata dal TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) che fu il primo dei releasing hormones ipotalamici ad essere isolato ed identificato come un tripeptide, piroglutamil-istidil-prolinamide.

Il TRH è sintetizzato nei corpi cellulari di neuroni "peptidergici" in certe aree ipotalamiche (nucleo arcuato e nucleo paraventricolare) diffonde poi negli assoni fino all'eminenza mediana. Qui il TRH viene emesso dalle terminazioni nervose in un plesso capillare che fornisce sangue arterioso all'ipofisi anteriore in una specie di sistema portale.

Come per altri ormoni ipofisiotropi si ritiene che la prima tappa nel meccanismo di azione del TRH sia il legame del peptide con specifici recettori sulla membrana plasmatica delle relative cellule bersaglio. Ed in effetti recettori per il TRH, specifici e saturabili, sono stati dimostrati nelle cellule tireotrope e lattotrope. Inoltre è stato dimostrato che sulle stesse cellule il numero dei recettori non è costante, ma è soggetto a modificazioni a seconda dei vari stimoli.

In particolare il trattamento con ormone tiroideo in vivo diminuisce il numero dei recettori, mentre la tiroidectomia lo aumenta. Anche gli estrogeni aumentano il numero dei recettori ipofisari per il TRH ed in tal modo aumentano la risposta del TSH al TRH. È possibile che l'effetto degli o.t. sul numero dei recettori per il TRH sia uno dei meccanismi (down regulation) coinvolti nel sistema di feed-back negativo esercitato da questi sulla secrezione di TSH.

I primi studi sembravano dimostrare che al legame del TRH con i recettori seguiva un certo aumento dell'AMP ciclico per cui si ritenne che il TRH agisse come gli altri ormoni polipeptidici attivando l'adenilciclastasi alla produzione di AMP ciclico. Tuttavia i risultati di studi successivi furono notevolmente contraddittori in quanto alcuni AA non trovarono alcun aumento dell'AMP ciclico in risposta al TRH nè alcuna correlazione fra secrezione di TSH e aumento dell'AMP ciclico nelle cellule tireotrope.

La risposta delle cellule ipofisarie al TRH appare dipendente in modo critico dal calcio. La chelazione del calcio extracellulare inibisce la risposta del TSH al TRH, risposta che può essere ripristinata dall'aggiunta di calcio al medium. Inoltre l'incubazione di cellule ipofisarie in assenza di calcio impedisce lo stimolo del TRH sulla secrezione di TSH. Attualmente si ritiene quindi che un flusso di calcio dal liquido extracellulare al citosol oppure come sostengono altri AA la mobilizzazione di calcio sequestrato all'interno delle cellule sia un evento necessario all'azione del TRH. È stato anche suggerito che gli effetti del TRH sul calcio intracellulare siano mediati attraverso la sua interazione con la Calmodulina, proteina intracellulare con funzioni

regolatrici di molti processi calcio-dipendenti. Le relazioni fra il complesso calcio-calmodulina, metabolismo dei nucleotidi ciclici ed azione del TRH rimangono ancora non chiarite.

L'azione degli ormoni tiroidei a livello ipotalamico sulla produzione di TRH è stata ipotizzata, ma mai dimostrata con sicurezza. Alcuni AA hanno descritto un'azione a feed-back positivo, altri a feed-back negativo, altri ancora non hanno trovato alcun effetto. Se l'effetto diretto degli o.t. a livello ipotalamico sulla produzione di TRH appare controverso, è invece probabile che, come sarà detto in seguito, gli o.t. agiscano a livello ipotalamico stimolando la produzione di dopamina e aumentando in tal modo l'inibizione dopaminergica sulla secrezione di TSH. Un altro effetto inibente indiretto degli o.t. è la già citata "down regulation" che gli o.t. esercitano riducendo il numero dei recettori per il TRH.

L'attività dei centri ipotalamici produttori TRH, come quella di altri centri produttori gli altri Releasing Hormone, appare sottoposta a regolazione di centri superiori attraverso la mediazione di neurotrasmettitori mono-aminoergici. Alcuni studi neurofarmacologici compiuti nel ratto suggeriscono che la secrezione di TRH è sotto controllo centrale alfa-adrenergico: la somministrazione intraventricolare di epinefrina o norepinefrina porta ad un aumento del TSH, mentre la somministrazione di alfa-metil-p-tirosina, inibitore della tirosina idrossilasi e quindi depletore di catecolamine, provoca una riduzione del TSH. Altri studi sul rilascio del TRH in vitro da parte di frammenti ipotalamici hanno dato risultati contraddittori. Tuttavia esiste almeno un sicuro esempio nel ratto in favore di una regolazione alfa-adrenergica della secrezione ipotalamica di TRH ed è la secrezione del TSH indotta dal freddo. Ratti esposti acutamente al freddo mostrano una chiara elevazione di TRI-I e TSH nel sangue e tale effetto può essere prevenuto dal pretrattamento con farmaci bloccanti la trasmissione alfa-adrenergica o con antisiero anti-TRH.

Analoghi studi sull'uomo non sono stati in grado di dimostrare con sicurezza che la secrezione del TRH venga stimolata dal freddo. Così pure nell'uomo non sono ancora del tutto chiare le influenze alfa-adrenergiche sulla secrezione del TSH, anche se si è visto che il blocco con fentolamina riduce la risposta del TSH al TRH indicando così un ruolo stimolatorio alfa-adrenergico sul TSH. Anche nell'uomo esiste almeno una situazione in cui un'azione del freddo sulla secrezione del TSH sembra molto probabile ed è il picco del TSH presentato dai neonati alla nascita.

## B. Inibizione

Un sicuro controllo inibitorio sulla secrezione del TSH è esercitato dalla **Dopamina** che è presente in elevate concentrazioni nell'ipotalamo e recettori dopaminergici sono stati trovati nelle cellule tireotrope. L'infusione di Dopa-

mina o la somministrazione di un Dopamino agonista (L dopa, Bromocriptina) determinano una riduzione dei livelli di TSH e una riduzione della secrezione di TSH indotta dallo stimolo con TRH. Effetti analoghi si ottengono con la somministrazione di un inibitore del reuptake della Dopamina, per esempio la Nomifessina. D'altro canto la somministrazione di un farmaco bloccante i recettori dopaminergici post sinaptici (metoclopramide, domperidone, sulpiride) determina un aumento del TSH indicando che anche nel caso della Dopamina è normalmente presente un'inibizione tonica.

L'aumento del TSH è soprattutto evidente nei soggetti ipotiroidei ed è molto più marcato nei pazienti con ipotiroidismo subclinico rispetto a quelli con la forma conclamata. Per spiegare la diminuzione dell'inibizione dopaminergica con l'aumentare della severità dell'ipotiroidismo è stato suggerito che l'ormone tiroideo eserciti un effetto di stimolo a tipo feed-back positivo sulla secrezione ipotalamica di Dopamina.

In tal modo, mentre è ancora controversa l'esistenza di un'azione di feedback positivo o negativo degli ormoni tiroidei a livello ipotalamico sulla secrezione di TRH, sembrerebbe esistere un ulteriore sistema di controllo a feed-back negativo esercitato dagli ormoni tiroidei sulla propria secrezione attraverso questo meccanismo dopaminergico.

Un altro controllo inibitorio a livello ipofisario è esercitato dalla Somatostatina; è stato visto che l'infusione di somatostatina riduce i livelli di TSH e la secrezione del TSH indotta dal TRH. Antisieri antisomatostatina aumentano i livelli di TSH e la risposta del TSH al TRH dimostrando in tale modo che esiste normalmente una inibizione tonica della secrezione di TSH da parte della somatostatina. Lo stress produce nell'animale una riduzione dei livelli di TSH circolante e tale aumento non si verifica dopo pre-trattamento con antisiero antisomatostatina. Questo indica che l'effetto dello stress è mediato da un aumento dell'attività somatostatinergica.

Nell'uomo il ruolo fisiologico della somatostatina nella regolazione della secrezione di TSH è meno chiaro anche se si è visto che l'infusione di somatostatina ha molti effetti sul TSH. Esso infatti abbassa gli alti livelli di TSH in soggetti con ipotiroidismo primario, riduce le risposte del TSH al TRH, abolisce il picco notturno di TSH e inoltre impedisce l'aumento del TSH dopo somministrazione di metoclopramide. È interessante anche notare che la somatostatina non inibisce lo stimolo del TRH sulla secrezione di prolattina.

L'influenza della serotonina sulla secrezione del TSH è pure non ancora del tutto chiarita; in vitro si è visto che tale sostanza riduce il rilascio di TRH e che la somministrazione intraventricolare di serotonina riduce il contenuto ipotalamico di TRH ed il contenuto ipofisario di TSH. Dall'altra parte nell'animale da esperimento il pretrattamento con 5-idrossitriptofano, precursore della serotonina, secondo alcuni autori provoca un aumento dei livelli di TSH, secondo altri una loro diminuzione; il pretrattamento con paraclorofenilalanina (depletore di serotonina) provoca un aumento del TSH. Nell'uomo è stato visto che l'infusione di 5-idrossitriptofano provoca una dimi-

nuzione del picco notturno del TSH soprattutto nei maschi. Nel complesso quindi tutti questi studi sembrano mostrare che la serotonina o direttamente a livello ipofisario o indirettamente mediante una azione sulla sintesi di TRH, possa avere un effetto del tipo inibitorio sulla secrezione di TSH.

Le sostanze oppioidi (morfina ed analoghi), riducono nei ratti la secrezione di TSH e sembra che tale inibizione avvenga a livello ipotalamico; alcuni autori hanno però trovato un aumento della secrezione del TSH indotto dall'enkefalina (agonista oppioide) e che tale aumento è antagonizzato dal pretrattamento con paraclorofenilalanina che è un depletore di serotonina a livello cerebrale e dalla metergolina che è un bloccante potente e specifico dei recettori serotoninergici.

Nell'uomo invece la somministrazione acuta di morfina provoca un marcato aumento della prolattina senza però influenzare il rilascio di TSH; simili effetti sono stati osservati anche usando un agonista oppioide come il metadone. Anche il naloxone, farmaco antagonista oppioide, non sembra influenzare il rilascio di TSH, anche se alcuni autori usando dosi elevate di tale sostanza trovano una riduzione dei valori di TSH. Successivi studi hanno mostrato che alcune sostanze, come la pentazocina, che hanno effetti agonisti ed antagonisti nello stesso tempo, non sembrano influenzare la secrezione di TSH, mentre la dermorfina, altra potente sostanza oppioide, provoca nell'uomo un aumento del TSH. Si può pertanto concludere che le sostanze oppioidi hanno un effetto stimolatorio sulla secrezione di TSH solo a dosi elevate, come pure le sostanze antagoniste hanno un effetto inibitorio solo a livelli elevati.

## Ritmo circadiano del TSH

La prima segnalazione in letteratura di una variazione circadiana del TSH risalgono al 1970 quando alcuni autori, utilizzando sensibili metodi di dosaggio radioimmunologico, misero in evidenza che il TSH presentava un ritmo circadiano, con un picco massimo alla sera prima dell'addormentamento (ore 23) ed un picco minimo alle ore 11; inoltre erano presenti delle fluttuazioni intradiarie ogni 2-3 ore.

Inizialmente queste variazioni furono correlate con i glucocorticoidi, che come è noto presentano un ritmo inverso (picco massimo al mattino e picco minimo alla sera) ma poi si è visto che non vi era alcuna correlazione inversa tra cortisolo e TSH ed inoltre negli animali da esperimento il ritmo circadiano del TSH resta inalterato anche dopo adrenalectomia.

Studi ulteriori avanzano l'ipotesi che il ritmo circadiano sia regolato dalla dopamina. Si è notato infatti che nell'ipotiroidismo, in cui si suppone vi sia un diminuito tono dopaminergico, non vi sono variazioni circadiane nella

secrezione del TSH e che il ritmo viene ripristinato con la terapia sostitutiva. Si è pensato pertanto che l'aumento del TSH fosse dovuto ad un declino dell'inibizione dopaminergica. Alcuni autori hanno voluto verificare se vi fossero variazioni nell'arco della giornata nella risposta ad un antidopaminergico come la metoclopramide, in quanto se il picco del TSH fosse dovuto ad una diminuzione dell'inibizione dopaminergica si dovrebbe ottenere una minor risposta all'antidopaminergico alle ore 23. In realtà tale fatto non è stato dimostrato e pertanto altri fattori devono essere coinvolti in tale evento. Alcuni autori pensano che sia il TRH il più importante fattore nella regolazione del ritmo circadiano del TSH e pensano che il picco notturno possa essere dovuto ad un aumento del TRH ipotalamico oppure ad una sua aumentata attività.

## Recettore del TSH

Il TSH si lega ad uno specifico recettore posto sulla parete esterna della membrana cellulare del tessuto tiroideo (vedi fig. 2). Tale recettore è formato da 2 subunità unite da ponti disolfuro 1) componente gangliosidica 2) componente glicoproteica; ha un PM di circa 100.000. La componente gangliosidica è responsabile della attività biologica ed è la parte discriminante per la successiva trasmissione del messaggio.

La prova che esiste una componente gangliosidica è data dal fatto che i sistemi biologicamente attivi, come le preparazioni plasmatiche, mantengono la risposta al TSH o alla hCG solo se sono presenti i gangliosidi, e che l'attività biologica scompare quando da questi sistemi vengono allontanate le componenti gangliosidiche. L'affinità del TSH con la membrana cellulare tiroidea dipende pertanto dai componenti che formano il recettore stesso situato sulla membrana. Il legame ligando-recettore non è specie-specifico come è stato dimostrato da alcuni ricercatori usando TSH marcato bovino o suino riscontrando una elevata affinità per il recettore umano.

Pur non essendo specie-specifico il recettore del TSH umano rivela però un elevato grado di specificità per ormoni con attività tiroidostimolante. L'unica interazione dimostrata è quella con LH e hCG (entrambi questi ormoni posseggono subunità alfa simile al TSH).

Come già accennato il legame del TSH con il recettore avviene mediante riconoscimento da parte della componente gangliosidica della subunità beta e successivamente formazione del complesso recettore-subunità beta e alfa. Una volta che il TSH si è unito al recettore con la sua doppia componente avviene la attivazione della adenil ciclasi.

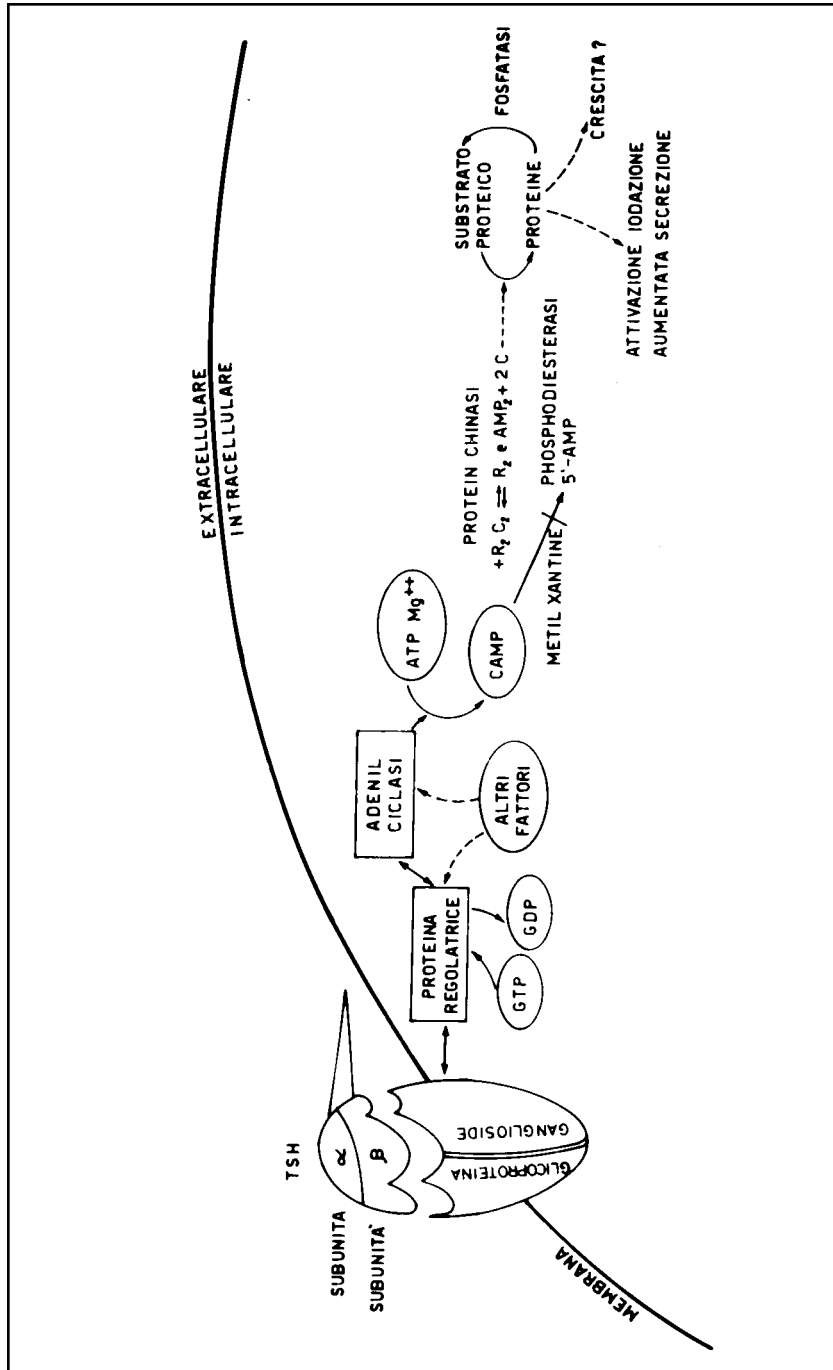


Figura 2. Il recettore del TSH



Nell'interazione tra ormone e il suo recettore viene coinvolta però anche un'altra proteina regolatrice, la guanino nucleotide, che lega il guanosin trifosfato (GTP) ed interagisce con il recettore e le ciclasti. L'adenil ciclasti, dopo la attivazione da parte del complesso ormone recettore, stimola la conversione di ATP in adenosin 3'5' monofosfato (cAMP o AMP ciclico) (Fig. 2). Tale nucleotide ciclico (secondo messaggero) si unisce ad una chinasi proteica specifica che permette l'incorporazione di fosforo in una serie di proteine che presiedono alle varie funzioni della cellula tiroidea, come la crescita, la captazione dello iodio, la sintesi di tireoglobulina, l'endocitosi della Tg ecc.

In questo sistema che si attiva rapidamente dal momento che la beta subunità si attacca al recettore specifico, intervengono anche altri fattori, esistono delle fosfodiesterasi di cui una sicuramente citosolubile e una legata alla membrana cellulare le quali favoriscono la trasformazione dell'cAMP nel suo derivato 5' AMP che è privo di attività; tali fosfodiesterasi sono inibite dalle metil-xantine. Anche il Calcio è importante in questo sistema in quanto determina inibizione dell'attività dell'adenil ciclasti.

Il recettore per il TSH rivela una risposta bifasica a ripetute stimolazioni con TSH, con una fase iniziale di ipersensibilità ed una fase successiva caratterizzata da desensibilizzazione e perdita di recettori. Una stimolazione persistente a basse concentrazioni di TSH può mantenere invece il recettore in una condizione di iperstimolazione senza una vera e propria desensibilizzazione.

Ad alcune di queste tappe possono essere ipoteticamente ricondotte alcune alterazioni dell'omeostasi tiroidea (in genere congenite).

1) produzione di TSH strutturalmente anomalo che comporta l'impossibilità di un corretto legame al recettore e quindi dell'azione biologica. Si può trattare di: a) difetto di trasmissione con inclusione e sostituzione di o più aminoacidi nella catena polipeptidica del TSH; b) difetto congenito o acquisito di una proteasi deputata a scindere un ipotetico pro TSH in TSH attivo; c) difetto di coniugazione delle alfa e beta subunità. In questi casi clinicamente si rivela ipotiroidismo con TSH elevato  $T_4$  e  $T_3$  ridotti, una ghiandola responsiva al TSH esogeno.

2) Ridotta risposta dell'cAMP per difetto della proteina regolatrice (guanin nucleotide) con conseguente ipotiroidismo, con TSH aumentato e iperisposta al TRH; non ipertrofia della ghiandola tiroide, senza aumento della iodocaptazione dopo somministrazione di TSH esogeno. Tale forma è congenita e può essere responsabile di marcato ipotiroidismo e recentemente sono state descritte alcune forme di lieve ipotiroidismo associate a pseudoipotiroidismo.

## Meccanismo di azione del TSH

Il TSH è il maggior regolatore dei processi di sintesi e dell'attività della tiroide. Esso stimola il trasporto intracellulare di ioduro, di aminoacidi e di glucosio, la ossidazione dello ioduro necessario per la coniugazione con la tirosina ed infine stimola l'accoppiamento di monoiodotirosina e diiodotirosina per la formazione di triiodotironina e tiroxina. Il TSH stimola inoltre la sintesi di precursori purinici e pirimidinici e la incorporazione di acidi nucleici; in tal modo stimola la sintesi di tireoglobulina che è il principale componente proteico della colloide. Il TSH stimola i fenomeni dell'endocitosi: dopo aggiunta di TSH si osserva formazione di pseudopodi aggittanti nel lume follicolare con sequestrazione di materiale colloide. Le goccioline di colloide penetrano mediante fagocitosi nelle cellule tiroidee ed in seguito si fondono con i lisosomi e successivamente il contenuto viene degradato da una proteasi ad aminoacidi liberi, MII, DII, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>; queste ultime vengono liberate nel sangue mentre MII e DII vengono desiodate dalla desiodasi tiroidea.

In una fase successiva, perdurando lo stimolo, la cellula follicolare va incontro ad ipertrofia con comparsa in posizione perifollicolare di isolotti cellulari. Contemporaneamente aumenta la vascolarizzazione ed il peso della ghiandola.

Dopo somministrazione di TSH esogeno si nota aumento del peso della ghiandola dopo 3 giorni. Quando lo stimolo è particolarmente intenso e protratto si possono osservare nella tiroide fenomeni di degenerazione cellulare.

Come effetto extratiroideo il TSH promuove la lipolisi del tessuto adiposo isolato, stimola la sintesi ed il turnover dei fosfolipidi, principali costituenti della membrana cellulare.

La somministrazione di TSH nell'uomo determina un aumento della captazione del radioiodio che raggiunge il massimo dopo 24 ore. Determina inoltre un aumento dei livelli sierici di T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> già nel primo giorno.

La secrezione del TSH è di circa 165 mUI/die con emivita di circa 50 minuti, 1/2 calcolato in base alla concentrazione di TSH di 2.7 µU/ml.

## Inappropriata secrezione di TSH

Il termine è stato introdotto da Gershengorn e Weintraub per indicare pazienti con TSH elevato in presenza di elevati livelli sierici di ormoni tiroidei sia liberi che totali. Poichè in presenza di elevati valori di ormoni tiroidei il TSH è soppresso, il riscontro in tale situazione di livelli normali di

TSH dovrebbe consentire di fare diagnosi di inappropriata secrezione di TSH. Normalmente questi pazienti non presentano malattie autoimmuni. La tabella seguente riporta la classificazione di Weintraub.

**1) Produzione neoplastica di TSH**

- A) Tumore ipofisario
  - non associato a ipersecrezione di altri ormoni
  - associato ad ipersecrezione di altri ormoni
- B) Tumore extra ipofisario (produzione ectopica di TSH)

**2) Ipersecrezione ipofisaria di TSH di natura non neoplastica**

- A) Resistenza degli organi bersaglio agli ormoni tiroidei
  - resistenza sia dell'ipofisi che dei tessuti periferici
  - resistenza solo ipofisaria
- B) Anormale stimolazione della secrezione di TSH
  - da parte del TRH
  - da parte di altri stimolatori
- C) Alterata soppressione della secrezione di TSH
  - somatostatina
  - dopamina
  - altri soppressori.

Ovviamente da un punto di vista clinico la distinzione più importante è tra forma neoplastica e forma non neoplastica. Vi sono alcuni test, oltre alla TAC, che possono distinguere queste due forme. Nella forma neoplastica la produzione di TSH è autonoma per cui c'è una mancata risposta del TSH allo stimolo con TRH ed una mancata soppressione da parte degli ormoni tiroidei. Inoltre il rapporto tra subunità alfa e TSH intero è quasi sempre elevato.

Questo fatto non è del tutto chiaro, ma può essere spiegato almeno in parte con il fatto che in situazioni neoplastiche vi possa essere uno sbilanciamento nella secrezione di una delle due subunità glicoproteiche; tale riscontro si ha anche in altre neoplasie.

Nella forma non neoplastica la regolazione del TSH è invece mantenuta sia da parte degli ormoni tiroidei sia da parte di fattori stimolanti od inibitori ipotalamici, per cui è presente la risposta del TSH allo stimolo con TRH, c'è la sopprimibilità da parte degli ormoni tiroidei ed il rapporto tra alfa subunità e TSH intero è nella norma.

La secrezione non neoplastica di TSH non sempre si associa all'ipertiroidismo ma talvolta può associarsi ad un quadro di eutiroidismo od anche di ipotiroidismo, dipendendo dalla possibilità che anche i tessuti periferici siano o no resistenti all'azione degli ormoni tiroidei. Infatti come ci si può aspettare, se la resistenza è solo ipofisaria vi sarà ipertiroidismo, se è anche periferica vi sarà anche ipotiroidismo. Inoltre il quadro di resistenza sia periferica sia ipofisaria può essere quanto mai variabile e pure variabile quindi sarà il quadro clinico risultante.

Già 20 anni fa fu descritta una famiglia affetta da sordomutismo, gozzo, un quadro clinico di eutiroidismo nel 50% e di ipotiroidismo nel 50% restante, elevati valori di ormoni tiroidei ed un TSH ai limiti superiori della norma. Già allora si era concluso che questi pazienti presentavano un quadro variabile di resistenza sia periferica che ipofisaria dell'azione degli ormoni tiroidei. In seguito furono descritte più famiglie con quadro di resistenza sia periferica che ipofisaria, ma difficilmente è stato riscontrato gozzo e sordomutismo e più frequentemente è stato rilevato un quadro clinico di eutiroidismo. Solo pochi sono stati i casi finora descritti di sola resistenza ipofisaria all'azione degli ormoni tiroidei, in questi casi era presente un franco quadro di ipertiroidismo.

La neuroregolazione in queste situazioni non è così perfetta come si riscontra in condizioni di normalità. Infatti nei soggetti affetti da neoplasia ipofisaria TSH secernente non sempre la dopamina riduce i valori di TSH, anzi in alcuni casi alcuni autori hanno riscontrato un aumento paradossale simile a quanto si riscontra per il GH nei soggetti acromegalici.

Nei soggetti affetti invece da produzione non neoplastica di TSH, l'infusione di dopamina porta ad una riduzione sia del TSH basale sia della risposta del TSH alla somministrazione di TRH. Sempre in questi soggetti, la somministrazione di pergolide, agonista dopaminergico, riduce la secrezione di TSH sia basale sia indotta dal TRH e questo fatto potrebbe portare all'impiego di tale sostanza in clinica per ridurre la sintomatologia TSH dipendente; purtroppo pur abbassando i valori di TSH, tale sostanza non riesce mai a normalizzarli. La bromocriptina, ben noto agonista dopaminergico, che riduce in maniera notevole i valori di prolattina in condizioni di ipersecrezione, non modifica i livelli di TSH da inappropriata secrezione, anzi in alcune condizioni li aumenta.

A questo punto è importante tener presente l'approccio terapeutico di fronte a questi pazienti. Nei pazienti con resistenza generalizzata all'azione degli ormoni tiroidei che non sono mai ipertiroidei per definizione, è importante riconoscere sul piano clinico lo stato di eu o di ipotiroidismo e di non essere ingannati dagli elevati valori sierici degli ormoni tiroidei e quindi porre un'errata diagnosi di ipertiroidismo; questi pazienti infatti necessiteranno di terapia sostitutiva e non di chirurgia sulla tiroide.

Nei pazienti affetti da forma neoplastica l'unico approccio terapeutico possibile sarà la chirurgia sull'ipofisi; nei pazienti invece con produzione non neoplastica gli approcci terapeutici possono essere quanto mai variabili; si possono usare infatti farmaci antitiroidei, radioiodio o farmaci agonisti dopaminergici. Si può anche cercare di frenare l'ipersecrezione di TSH mediante terapia con T<sub>3</sub>.

## Dosaggio del TSH

Dalla scoperta del TSH nel 1922 sono stati descritti numerosi metodi per il dosaggio del TSH nel plasma.

### Dosaggi biologici in vivo

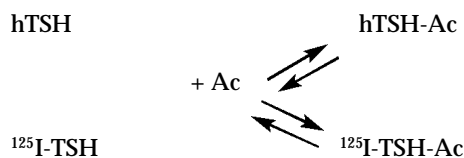
Inizialmente furono tentati dosaggi biologici valutando le modificazioni istologiche indotte dall'ormone nella tiroide di cavia, o valutando l'altezza delle cellule follicolari di cavia o pulcno, oppure le modificazioni istometriche nel girino o la comparsa di gocce di colloide in cellule epiteliali di tiroide stimolata dall'ormone. Successivamente Mc Kenzie mise a punto un metodo biologico che valutava la captazione e dismissione dello I 131 dalla tiroide di ratto o pulcino, dopo somministrazione parenterale del siero del paziente in esame. Anche quest'ultimo metodo pur essendo abbastanza specifico e preciso, presentava delle difficoltà tecniche legate in parte alle variazioni della sensibilità dell'animale usato.

### Dosaggi biologici in vitro

In questi ultimi anni da alcuni ricercatori sono stati messi a punto dosaggi biologici del TSH in colture di cellule tiroidee. L'effetto del TSH è misurato mediante la quantità di AMP ciclico (cAMP) formato da membrane tiroidee umane incubate con quantità scarsi di TSH prepurificato.

## Dosaggio radioimmunologico

Attualmente è il metodo più comunemente usato per il dosaggio del TSH. Il principio si basa, come per tutti i dosaggi radioimmunologici, sulla competizione del TSH e <sup>125</sup>I-TSH per i siti di legame di un anticorpo specifico per la tireotropina ipofisaria.



Ad equilibrio avvenuto la quantità  $^{125}\text{I}$ -TSH che si lega all'Ac è inversamente proporzionale alla quantità di TSH che è presente nel sistema.

Richiede hTSH purificato fornito da Organizzazioni Internazionali (International Reference Preparation of TSH, 68/38 del Medical Research Council, London); hTSH marcato con  $^{125}\text{I}$  purificato ed infine anticorpo anti TSH umano specifico. Tali anticorpi sono ottenuti immunizzando in genere conigli con soluzione di TSH. Per separare il complesso TSH- $^{125}\text{I}$ -Ac dal TSH- $^{125}\text{I}$  libero si usa la tecnica del secondo anticorpo, in genere di capra, oppure assorbimento con charcoal.

Con concentrazioni note di hTSH standard viene costruita una curva standard dove vengono lette le concentrazioni del TSH del siero in esame.

Poichè la subunità alfa è comune ad altri ormoni glicoproteici (LH, FSH, hCG), molti antisieri anti TSH cross reagiscono con questi ormoni. Per renderli più specifici per il TSH gli antisieri vengono assorbiti con hCG, riducendo così la popolazione di anticorpi particolarmente diretti alle subunità alfa. Nel tentativo di aumentare la specificità, dato che la subunità attiva è quella beta, sono stati isolati anticorpi per la sola subunità beta e altri per la sola subunità alfa. Si è visto però che gli andocitocorpi per la sola subunità beta hanno una scarsa cross attività con la molecola del TSH intatto (inferiore a 1%) e pertanto non possono essere usati per la determinazione del TSH. Possono però essere usati per studi particolari per determinare le concentrazioni delle alfa o beta subunità.

Con le normali tecniche RIA che utilizzano anticorpi policlonali anti TSH, si ha una bassa sensibilità (0.8-1  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) e non è pertanto possibile discriminare i valori indosabili dai basso-normali. Con tali tecniche di dosaggio circa il 20% dei soggetti normali presenta dei valori bassi di TSH e indistinguibili da quelli realmente indosabili che si riscontrano negli ipertiroidi. In tutti questi casi si rende necessario il Test di stimolazione con TRH sintetico per valutare o meno la presenza dell'ipertiroidismo.

Molto recentemente con la messa a punto di tecniche per produrre anticorpi monoclonali si sono ottenuti Ac monoclonali anche per il TSH, che sono pertanto dotati di notevole specificità e non cross reagiscono con LH, FSH e hCG, e di grande sensibilità per cui sono capaci di distinguere i valori basso-normali da quelli indosabili presenti nei pazienti ipertiroidi.

Con anticorpi monoclonali è stato messo a punto recentemente un metodo immunoradiometrico che è quindi dotato di notevole specificità e sensibilità. Il principio di tale metodo è uguale a quello di tutti gli altri metodi IRMA, in cui viene marcato l'anticorpo per il dosaggio del TSH. L'anticorpo marcato viene messo in eccesso e reagisce con il TSH standard o con il siero in esame contenente TSH, formano così un complesso Ac- $^{125}\text{I}$ -TSH + secondo Anticorpo ed è direttamente proporzionale alla quantità di TSH presente.

I valori vengono letti su una curva standard costruita con concentrazioni note di hTSH standard, come per i metodi RIA. Con quest'ultimo metodo si è ottenuta una notevole sensibilità ed i valori indosabili del TSH sono associati ad una mancata risposta alla stimolazione con TRH nella quasi totalità dei casi.

## TRH test

La somministrazione di TRH sintetico determina nel soggetto normale un rapido aumento dei livelli del TSH. Il TRH può essere somministrato per via endovenosa in bolo unico, in infusione, sottocute, o per os. La somministrazione per via e.v. in bolo è quella maggiormente usata, perchè fornisce risultati più fedelmente riproducibili.

Dopo la somministrazione e.v. in bolo unico si ha nel soggetto normale un picco del TSH 20-30 minuti dopo l'iniezione e successivamente una diminuzione con ritorno ai valori normali entro 2-3 ore. La dose usata per il test è variabile da 100 a 500 µg; normalmente nell'adulto si usano 200 µg, in bambini di età inferiore ad 1 anno 100 µg. I prelievi vengono generalmente eseguiti al tempo 0,20,60 dopo l'iniezione; se si sospetta un danno ipotalamico i prelievi devono essere fatti ogni 30 minuti per 2-3 ore. Il picco nel soggetto normale varia da 6 a 20 µU/ml, tale range di normalità deve essere comunque fissato da ogni laboratorio perchè varia anche in funzione delle metodiche per il dosaggio del TSH. La risposta del TSH allo stimolo con TRH è aumentata nelle donne rispetto ai maschi, tale differenza probabilmente è dovuta alla diversa concentrazione degli estrogeni che aumentano il numero dei recettori per il TSH nelle cellule tireotrope (tale effetto è soprattutto marcato nella gravidanza e durante terapia contraccettiva). Una diminuzione della risposta si riscontra nell'età avanzata. Nei bambini in età prescolare invece il TSH basale è aumentato e si ha una risposta più acuta e più prolungata.

Anche l'ora dell'esecuzione del test può influenzare la risposta del TSH al TRH. Poichè la secrezione del TSH presenta un ritmo circadiano con incremento verso le ore 23, si ha una maggiore risposta dopo lo stimolo con TRH se il test viene eseguito durante la notte.

Una infusione costante di TRH (0.4 µg/min) per 3-4 ore in un soggetto eutiroideo determina un aumento bifasico dell'incremento del TSH, sia delle alfa che delle beta subunità. Il picco di TSH è tra 30-45 minuti, ed un secondo picco al 160 minuto circa. Questa risposta bifasica dopo infusione di TRH sta a dimostrare la presenza di due pool di TSH. il primo è costituito da ormone presintetizzato, prontamente disponibile, mentre il secondo rappresenta ormone recentemente sintetizzato in risposta alla continua stimolazione del TRH.

Dopo somministrazioni ripetute di TRH (200 µg e.v. in bolo unico) in giorni successivi sono state riscontrate diminuzioni significative della risposta del TSH allo stimolo al TRH. Tale diminuita risposta da alcuni

Autori è stata interpretata come feed-back negativo esercitato dagli ormoni tiroidei ed in particolare dalla T<sub>3</sub> prodotta sotto la stimolazione del TSH indotto dal TRH. Altri AA non hanno però notato aumenti della T<sub>3</sub> dopo somministrazione ripetuta di TRH in grado di giustificare questo effetto e pertanto è stato ipotizzato che le ripetute somministrazioni di TRH provochino un depauperamento delle riserve del TSH, oppure una con il sistema dopaminergico (probabilmente iniezioni ripetute di TRH possono provocare una stimolazione dei recettori dopaminergici con conseguente diminuzione della risposta del TSH al TRH).

La somministrazione di alte dosi di TRH endovena induce aumenti significativi della T<sub>3</sub> dopo 90-150 minuti (circa 50% al 120° minuto nel soggetto normale), mentre induce solo piccoli aumenti della T<sub>4</sub> (10-20%). Si può pertanto, con l'impiego del TRH test, valutare sia la risposta ipofisaria del TSH sia la sensibilità tiroidea a rispondere allo stimolo incretorio.

Nella routine clinica si usa dosare solo il TSH dopo la stimolazione con TRH, dato che tale risposta è ben standardizzabile, mentre vi possono essere delle variazioni non ben standardizzabili sul rilascio degli ormoni tiroidei anche nel soggetto normale.

Effetti collaterali dopo somministrazione di TRH endovena in bolo unico sono. nausea 10-20% poliuria (per effetto del TRH sulla muscolatura liscia dell'apparato gastro-intestinale e uro- genitale), cefalea, in rari casi lipotimia, transitoria tachicardia. Tutti questi disturbi sono comunque transitori, durano al massimo due o tre minuti, possono essere ridotti se la somministrazione viene effettuata lentamente in due o tre minuti. Pazienti con ischemia nel miocardio, asma bronchiale o altre malattie ostruttive delle vie aeree devono essere monitorati per breve periodo.

Caffeina e teofillina non devono essere assunte 12/24 ore prima del test, e non durante, in quanto sembrano potenziare la risposta del TSH al TRH.

Non sono stati riscontrati effetti teratogeni dopo somministrazione di TRH anche in dosi elevate nell'animale.

Si possono avere alterazioni del TSH e delle risposte al TRH in particolari condizioni fisiologiche (vedi tab. 1), per interferenze farmacologiche ed anche in particolari condizioni patologiche.

	TSH basale	TSH/TRH
Donne/Uomini	N	A
Fase follicolinica	N	A
Ritmo circadiano	A	A
Età avanzata	N	D
Nei bambini	N	A

**Tabella 1. Alterazioni in particolari condizioni fisiologiche.**



I farmaci che interferiscono sulla risposta del TSH allo stimolo con TRH possono essere divisi in due gruppi. 1) farmaci che agiscono sulla ghiandola tiroidea (ormoni tiroidei, antitiroidei, acido iopanoico); 2) farmaci che agiscono a livello centrale sul controllo ipotalamo-ipofisi (vedi Tab. 2).

	TSH	TSH/TRH
DA e DA agonisti	D	D
Eccesso di ormone tiroideo	D	D
Infusione di somatostatina	D	D
Corticosteroidi	D	D
Eroina	N	D
Teofilina	N	A
Caffeina	N	A
DA antagonisti	A	A
Antitiroidei	N o D	A
Iodio	N o A	A
Acido iopanoico	A	A
Estrogeni	N o A o D	N o A o D
Aspirina	N	D
Cimetidina	A o N	A o N

**Tabella 2. Interferenze farmacologiche.**

1) Della sensibilità dell'ipofisi a variazioni anche piccole della concentrazione ematica degli ormoni tiroidei è già stato precedentemente trattato. Lo iodio somministrato rapidamente determina aumento dello ioduro plasmatico e quindi dello ioduro intratiroideo. In questo caso lo ioduro prodotto dai meccanismi ossidativi può formare un complesso 1-3 incapace di iodare la tirosina. Si ha un effetto inibitorio sulla sintesi ormonale. La diminuita organificazione causata da dosi aumentate di ioduro si chiama "effetto Wolf-Chaikoff". Tale effetto è in genere transitorio e successivamente si può assistere al fenomeno di sganciamento e "escape" per cui ricompare la sintesi di iodotironina malgrado la continua somministrazione di ioduro. L'acido iopanoico è un importante inibitore della conversione del  $T_4$  in  $T_3$  con conseguente diminuzione di  $T_3$  sierica e aumento di  $T_3$ , aumento del TSH sia basale sia dopo stimolazione con TRH. La Difenilidantoina determina una diminuzione delle concentrazioni della  $FT_4$  e variazioni non significative della  $T_3$ . In questa condizione i livelli di TSH possono essere lievemente aumentati oppure normali con normale risposta al TRH. La normale secrezione del TSH sarebbe mantenuta dalla aumentata produzione della  $T_3$  da parte della  $T_4$  a livello pituitarico. Alcuni Autori hanno però riscontrato dopo trattamento con Difenilidantoina oltre alla riduzione della  $T_4$  anche una inibizione della secrezione del TSH sia basale sia dopo stimolazione del TRH. Tale inibizione non è chiara; alcuni Autori hanno supposto un meccanismo indiretto mediante variazione della dopamina o serotonina durante trattamento con Difenilidantoina; altri Autori hanno supposto un altro meccanismo diretto a livello dei recettori per la  $T_3$  ipofisaria.

2) La somatostatina (GH release - inhibiting factor) riduce il TSH e la risposta del TSH al TRH in modo dose dipendente. La cronica somministrazione di L-Dopa determina una diminuzione dei livelli di TSH e della risposta al TRH nei pazienti ipotiroidei. Simile comportamento si ottiene dopo stimolazione con bromocriptina, stimolatore dei recettori dopaminergici. Al contrario dopo blocco dei recettori dopaminergici mediante metoclopramide si ha un aumento del TSH e della risposta al TRH sia in pazienti eutiroidei che ipotiroidei. Dosi farmacologiche di glucocorticoidi determinano una inibizione della risposta del TSH al TRH. Tutti questi farmaci pur agendo sul controllo ipotalamo-, ipofisi non influenzano la funzionalità della ghiandola tiroidea. Dopo cronica somministrazione di tali farmaci non si riscontra infatti un quadro di ipotiroidismo o ipertiroidismo. Esistono pertanto dei meccanismi compensatori, attualmente sconosciuti, che mantengono l'eutiroidismo in presenza di alterazioni croniche del sistema centrale. La somministrazione orale di cimetidina, secondo alcuni autori, interferisce sulla conversione periferica del  $T_4$  in  $T_3$  soprattutto a livello epatico, con lieve riduzione della  $T_3$  sierica e con conseguente aumento del TSH basale e della risposta al TRH. Non si può escludere che vi sia un effetto diretto della cimetidina sul sistema centrale mediante azione dopamino antagonista a livello ipotalamico (quest'ultimo meccanismo è stato documentato sul rilascio della PRL).

Circa il 15% dei pazienti con gozzo non tossico diffuso hanno una mancata risposta del TSH al TRH nonostante siano normali i livelli di  $T_3$  e di  $T_4$  ed anche il test di soppressione con  $T_3$  (normale soppressione della captazione tiroidea dopo somministrazione di  $T_3$ ). La ragione di tale discrepanza è sconosciuta. Tale quadro viene comunque considerato come "Ipertiroidismo subclinico".

Nei pazienti con oftalmopatia di Graves, senza segni di ipertiroidismo, senza una storia pregressa di ipertiroidismo e nei quali è stata esclusa una patologia orbitale responsabile dell'oftalmopatia, si può notare una risposta esagerata o ridotta o normale a seconda del grado di funzionalità della ghiandola.

	TSH	TSH/TRH
Ipertiroidismo	D	D
Ipertiroidismo subclinico	D	D
Gozzo non tossico diffuso 15%	N	D
Ipertiroidismo trattato (dopo 6-12 mesi)	N	D
Oftalmopatia di Graves 30%	N	N o D o A
Ipotiroidismo primario	A	A
Ipotiroidismo primario subclinico	NA o A	A

**Tabella 3. Condizioni Patologiche tiroidee che interferiscono sulla risposta del TSH al TRH.**

Nell'ipotiroidismo primario il dosaggio del TSH e della T<sub>4</sub> è sufficiente per la diagnosi. Tuttavia in un piccolo gruppo di pazienti con TSH normale il quadro di ipotiroidismo subclinico può essere dimostrato solo con la esagerata risposta al TRH (vedi tab. 3)

TSH "tossicosi", forma molto rara, è caratterizzata da elevati livelli basali di TSH con assenza della risposta del TSH al TRH, con livelli ormonali tiroidei elevati. Tale quadro è indicativo di adenoma pituitario TSH secernente.

Pazienti con iperprolattinemia e prolattinoma possono avere una risposta del TSH al TRH normale o ridotta, ma in alcuni casi è stata riscontrata una risposta esagerata. Anche pazienti con alterazioni pituitariche e deficit di GH presentano una risposta del TSH al TRH superiore a quella riscontrata in pazienti con alterazioni pituitariche e normale GH. Al contrario in presenza di eccesso di GH (come quella nella acromegalia) si ha spesso una riduzione

	TSH	TSH/TRH
Acromeglia	N o D	N o D
Cushing	N o D	N o D
Sindrome di Nelson	N o D	N o D
Iperprolattinemia	N	N o D o A
Adenoma non funzionante	N o D	N o D
TSH tossicosi senza adenoma	A	A
TSH tossicosi con adenoma	A	D
Ipopituitarismo familiare con sella allargata in bambini	N	A
	TSH	TSH/TRH
Deficienze idiopatiche di GH	N o D	N o D
Ipopituitarismo idiopatico in bambini	N	N o D

**Tabella 4. Alterazioni del TSH e delle risposte al TRH in malattie pituitariche; Alterazioni del TSH e delle risposte al TRH in deficit ipotalamici.**

della risposta del TSH al TRH. Questo fenomeno è dovuto al fatto che il GH agisce o direttamente oppure indirettamente determinando il rilascio della somatostatina che come si sa ha un effetto inibitorio sulla secrezione del TSH

Nel m. di Cushing i livelli elevati di cortisolo determinano una soppressione delle risposte del TSH al TRH. (vedi tab. 4).

Una riduzione del TSH e della risposta al TRH si trova spesso in pazienti con stato depressivo, anoressia nervosa.

Il digiuno prolungato sia in obesi che in soggetti normali determina una diminuzione della risposta del TSH al TRH. Il meccanismo non è ben chiaro: secondo alcuni Autori il glucosio sarebbe un requisito essenziale per la normale risposta del TSH al TRH e l'inibizione della risposta al TRH sarebbe secondaria alla riduzione del glucosio.

Nei disordini ipotalamici la risposta del TSH al TRH può essere ridotta, ma è spesso esagerata. Il picco del TSH è più tardivo verso il 60° minuto.

## Somministrazione orale di TRH

Alcuni autori, soprattutto in quest'ultimo periodo, consigliano questa via di somministrazione. La dose è di 40 mg TRH nell'adulto e di 20mg/m<sup>2</sup> nei bambini.

La compressa di TRH deve essere assunta a digiuno (almeno 7 ore negli adulti e almeno 2 ore in bambini inferiori a un anno). Si osserva il massimo aumento del TSH dopo 2-4 ore e i valori di TSH ritornano ai livelli originali dopo 8-9 ore. Si ha pertanto una stimolazione più prolungata del TSH dopo somministrazione orale, che determina anche un aumento della T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> superiore a quella riscontrata dopo somministrazione in bolo unico endovena. Per il dosaggio della T<sub>3</sub> si deve eseguire il prelievo dopo 3 ore, dopo 6 ore per il picco della T<sub>4</sub>. Tale test è pertanto utile se si vuole determinare le concentrazioni degli ormoni tiroidei dopo la stimolazione del TSH indotta dal TRH. Si osserva una diminuita increzione di T<sub>3</sub> in pazienti con ipotiroidismo subclinico; la riserva di T<sub>3</sub> è ridotta in pazienti con TSH aumentato compreso tra 6 e 12 mU/ml mentre è abolita in quelli con TSH superiore a 12 mU/ml. Anche la riserva di T<sub>4</sub> è simile a quella della T<sub>3</sub> e si osserva pertanto una correlazione inversa fra incremento di TSH e concentrazioni di T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> rispetto a quella osservata nei soggetti normali. Tale diminuita riserva nell'ipotiroidismo preclinico con aumento dei livelli di TSH, può essere il risultato di alterata endocitosi, diminuito contenuto follicolare di ormone, diminuita sintesi ormonale intracellulare, o mancata risposta dei recettori ad una cronica stimolazione del TSH.

Mentre dopo stimolazione e.v. di TRH non si notano variazioni della iodocaptazione, dopo TRH per os si ha un significativo aumento della iodocaptazione.

Alcuni autori consigliano di eseguire solo il dosaggio del TSH dopo 3 ore dalla somministrazione di TRH per os. Questo unico dosaggio sarebbe in grado di discriminare i pazienti ipertiroidi, eutiroidei e ipotiroidi con notevole risparmio di tempo e di costo.

Valutazione della riserva ipofisaria
Diagnosi differenziale fra ipotiroidismo ipofisario e ipotalamico
Nel sospetto di ipotiroidismo subclinico
Nel sospetto di ipertiroidismo latente
Nel follow-up dei pazienti con ipotiroidismo primario durante il trattamento sostitutivo
Nei pazienti in trattamento con ormone tiroideo in dose TSH soppressiva per valutare l'effetto inibitorio sull'ipofisi

**Tabella 5. Usi clinici del TRH.**

## Aspetti clinici

### Ipotiroidismo primario

La diagnosi di ipotiroidismo è la più frequente ed immediata applicazione del dosaggio del TSH ematico. Esso è particolarmente utile nella diagnosi precoce e nel monitorare la terapia, a confermare una diagnosi clinica di ipotiroidismo conclamato e anche nel distinguere un ipotiroidismo primario da uno secondario o terziario.

Nell'ipotiroidismo primario in fase iniziale il dosaggio del TSH è l'unico strumento diagnostico valido. In questo caso infatti il livello ematico della tiroxina circolante totale e perfino della quota libera può essere ancora normale. Il dosaggio della triiodotironina è ancora meno indicativo della presenza di un ipotiroidismo frusto in quanto essa scende a livelli patologici solitamente dopo la tiroxina e può, al contrario, trovarsi ridotta in soggetti normali dal punto di vista tiroideo (low  $T_3$  syndrome). Il riscontro di valori aumentati di TSH in un soggetto con ormoni tiroidei circolanti ancora normali deve essere considerato segno di ipotiroidismo subclinico o iniziale e il grado di tale deficienza è direttamente correlato al livello ematico di questo ormone. Talora però, può essere difficile distinguere fra valori di TSH normali e valori di poco aumentati. Tuttavia il feedback fra ormoni tiroidei e TSH è così sensibile che anche una minima deficienza nella produzione ormonale tiroidea si traduce in una significativa risposta dell'ipofisi che può essere evidenziata con un test di stimolo con TRH.

Anche in caso di un deficit tiroideo molto precoce è possibile osservare una risposta del ISII allo stimolo con IRH esagerata e prolungata nel tempo (i valori al 20° minuto possono raggiungere e superare le 30  $\mu\text{U}/\text{ml}$  e un ritorno ai valori di partenza può richiedere anche alcune ore).

Un caso particolare di ipotiroidismo primario è quello dovuto ad una insensibilità della tiroide all'azione del TSH. Il quadro clinico è del tutto indistinguibile da quello di altri ipotiroidismi primari e può essere solo sospettato sulla base del rilievo di una tiroide piccola o normale e dell'assenza di anticorpi anti tiroidei in un soggetto ipotiroideo e con elevati livelli di TSH.

Esiste un'unica eccezione alla regola che vuole il binomio TSH elevato - ormoni tiroidei diminuiti sinonimo di ipotiroidismo primario ed è costituita dai rarissimi casi di produzione di TSH immunologicamente reattivo, ma biologicamente inattivo. E' questo un difetto di produzione a livello ipofisario che può essere sia acquisito che congenito. Per spiegarne il meccanismo si è ipotizzata l'esistenza di una forma inattiva di TSH (pro-TSH) che sarebbe attivata al momento della secrezione da una proteasi, la mancata sintesi di questo enzima avrebbe come conseguenza quello di emettere in circolo un TSH inattivo sul piano funzionale, ma capace di legarsi agli anticorpi dei sistemi di dosaggio. Altre teorie invece ipotizzano l'esistenza di un errore

trascrizionale o di errato accoppiamento delle alfa e beta subunità. In alcuni casi il trattamento prolungato con TRH (40 µg/die x os) sembra ripristinare la secrezione di un TSH biologicamente attivo. Si tratterebbe in definitiva di un ipotiroidismo secondario.

## Monitoraggio del trattamento dell'ipotiroidismo

Oltre che per la diagnosi di ipotiroidismo, il dosaggio del TSH ematico è utile per il corretto trattamento delle forme primarie. Nell'ipotiroidismo primario la velocità di caduta del TSH è strettamente correlata alla dose di ormone tiroideo somministrato.

È prassi comune (ma non mancano opinioni contrarie) iniziare la terapia sostituitiva di un paziente ipotiroideo da lungo tempo con dosi molto basse (25-50 µg/die di T<sub>4</sub> o corrispondenti di altri preparati) soprattutto in soggetti anziani o cardiopatici e in questi casi il raggiungimento della dose ottimale e quindi la normalizzazione del TSH può richiedere molte settimane.

## Ipotiroidismo congenito

Un'applicazione particolare del dosaggio del TSH di grande rilevanza socio-sanitaria è lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito. Questa malattia interessa lo 0,1-0,3% di tutti i neonati ed è inutile soffermarsi sulla assoluta necessità di una diagnosi precoce. Questa diagnosi è molto difficile a porsi clinicamente se non quando è troppo tardi, quando cioè le lesioni neurologiche sono diventate irreversibili.

Lo screening neonatale è basato sul dosaggio della T<sub>4</sub> e del TSH dal cordone ombelicale o, più recentemente, da prelievi di sangue periferico assorbiti su carta bibula ed essiccati; quest'ultimo metodo risulta senz'altro più conveniente, sia per la semplicità di impiego sia per il costo inferiore dell'analisi; sullo stesso campione inoltre vengono eseguiti accertamenti per l'identificazione di altre malattie congenite.

Il dosaggio della sola T<sub>4</sub> può dare risultati falsamente positivi dovuti a difetto congenito di TBG, a trisomia del 21° cromosoma o a malattie, come la nefrosi lipoidea, che diminuiscono la proteinemia e quindi la capacità legante. Inoltre la T<sub>4</sub> può essere bassa in neonati sottopeso o prematuri. Il dosaggio del TSH è molto sensibile ed affidabile, ma può essere praticato solo ad una settimana circa dalla nascita per consentire al livello ematico di questo ormone di stabilizzarsi dopo la caratteristica elevazione che segue il parto. Inoltre il dosaggio del solo TSH non è in grado di evidenziare la presenza di ipotiroidismo secondario o terziario. Attualmente si tende ad effettuare la contemporanea determinazione della T<sub>4</sub> e del TSH che è il metodo più sicuro, anche se più costoso, per scoprire tutti i casi di

ipotiroidismo neonatale; d'altra parte il maggior costo è largamente compensato dai benefici che l'individuazione di un caso di ipotiroidismo congenito e quindi una sua totale guarigione, offre nei riguardi del costo sociale, economico e umano che un cretino comporta.

In alcune regioni italiane dal 1976 è iniziato un programma di screening su larga scala per la diagnosi dell'ipotiroidismo neonatale. Nell'Italia del Nord vengono attualmente sottoposti a controllo l'80-90% dei neonati, nel Sud programmi di screening sono stati avviati e la percentuale dei bambini controllati è del 70%. Nel 1983 sono stati individuati 142 casi di ipotiroidismo con una percentuale di ogni 2887 nati.

## Ipotiroidismo secondario e terziario

Il rilievo di bassi o normali livelli di TSH in presenza di una diminuzione degli ormoni tiroidei circolanti è sinonimo di ipotiroidismo secondario o terziario. E questa un'evenienza molto meno frequente della precedente e rappresenta solo il 4-5% di tutti gli ipotiroidismi, e tuttavia la sua identificazione è molto importante in quanto solo eccezionalmente il deficit di TSH è isolato. Nell'ipotiroidismo secondario il danno è a livello ipofisario, il più delle volte è provocato da un adenoma intraipofisario (in particolare adenomi cromofobi) con meccanismo compressivo e/o ischemico, oppure è conseguenza di una necrosi da tromboembolia dei vasi portali in corso di parti travagliati (sindrome di Sheehan). Più raramente la causa è un craniofaringioma o un altro tumore cerebrale, localizzazioni tubercolari, traumi cranici, ecc. In questi casi il TSH è fra le prime tropine, dopo il GH e assieme alle gonadotropine, ad essere compromesse, tanto che la sua normale secrezione basale e dopo stimolo può essere un parametro utile e facilmente ottenibile di funzionalità ipofisaria.

In questa forma di ipotiroidismo un TRH-test risulta piatto o molto poco responsivo; tuttavia questo reperto di laboratorio, da solo, non consente di porre diagnosi di ipotiroidismo secondario perchè anche in questo caso esistono alcune eccezioni cui bisogna porre attenzione. Una fisiologica latenza di risposta, infatti, può verificarsi dopo un trattamento prolungato con T<sub>4</sub> o estratti tiroidei (ad esempio per gozzo) quando la terapia venga sospesa bruscamente. In questo caso si può osservare un TSH basale non misurabile e non responsivo allo stimolo con TRH pur in presenza di valori di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> francamente diminuiti, anche dopo 2 settimane dalla sospensione della terapia. Nelle successive 2-3 settimane si assiste ad una progressiva normalizzazione del TSH e della risposta al TRH nonchè al ripristino di normali livelli di T<sub>3</sub> e di T<sub>4</sub>. Ciò è probabilmente dovuto a una deplezione delle riserve ipofisarie durante il periodo di soppressione farmacologica del TSH. E quindi necessario attendere almeno 6 settimane dopo la sospensione di una terapia soppressiva con ormoni tiroidei prima di valutare la funzionalità tiroidea e quella dell'asse ipotalamo-ipofisario.

Un'altra situazione nella quale gli ormoni tiroidei possono apparire diminuiti senza che si verifichi un aumento del TSH è nelle gravi malattie generalizzate, di solito in soggetti anziani. In questi pazienti la  $T_3$  ematica è invariabilmente diminuita, ma talora lo è anche la  $T_4$ . Anche la frazione libera degli ormoni tiroidei può essere diminuita anche se non proporzionalmente alla riduzione degli ormoni totali.

Non si tratta in questi casi di un ipotiroidismo come dimostra la normalità del TSH, il miglioramento del quadro clinico si accompagna di regola ad un ritorno a normali livelli di ormoni tiroidei circolanti.

Anche l'ipotiroidismo terziario, dovuto a compromissione ipotalamica da tumori cerebrali o sellari, da traumi, malformazioni o sindrome di Sheehan, è caratterizzato da diminuzione degli ormoni tiroidei e livelli normali o bassi di TSH. Spesso sono interessati altri RF ipotalamici e la funzionalità ipofisaria può essere estesamente compromessa anche a livello post-ipofisario con la comparsa di diabete insipido. La distinzione fra queste forme e la precedente può avvalersi del TRH test. Infatti mentre nella forma ipofisaria la risposta è virtualmente assente, nelle forme ipotalamiche lo stimolo con TRH induce una risposta caratteristicamente tardiva con un massimo dopo circa 1 ora dalla somministrazione di TRH e prolungata nel tempo.

## Iperitiroidismo

La diagnosi di iperitiroidismo non si avvale generalmente del dosaggio del TSH, in quanto con le comuni metodiche non si riesce a discriminare i valori normali da quelli bassi di questo ormone (che è classicamente inibito in tutti i casi di iperitiroidismo primitivo) e solo recentemente si sono resi disponibili sistemi ultrasensibili in grado di identificare con buona precisione soggetti iperitiroidei. Comunque nell'iperitiroidismo conclamato la diagnosi non pone generalmente problemi e poggia tuttora oltre che sul quadro clinico, sul dosaggio degli ormoni tiroidei ( $T_3$  e  $T_4$ ).

Qualora si sospetti un iperitiroidismo subelinico invece, è risolutivo il ricorso al dosaggio del TSH con metodi ultrasensibili o al TRH test che da esito ad una risposta del TSH molto depressa o assente.

Come si è detto in precedenza, parlando dell'ipotiroidismo, vi sono anche altre cause di mancata risposta del TSH allo stimolo con TRH, ma nel complesso questa evenienza, al di fuori di uno stato di iperitiroidismo subclinico, deve essere considerata piuttosto l'eccezione che la regola. Un discorso a parte merita l'oculopatia basedowiana. Essa è presente nel 30-50% dei casi di m. di Basedow, ma circa il 10% dei casi compare in soggetti eutiroidei. In questi il TRH può essere normale, diminuito o anche aumentato mentre lo stato di eutiroidismo è provato da normali livelli di  $T_3$  e  $T_4$  circolanti, da una normale sopprimibilità tiroidea con  $T_3$  e dall'assenza di LATS.



Tuttavia il riscontro di un sicuro quadro di eutiroidismo non esclude che i pazienti con oftalmopatia possano con il tempo sviluppare un quadro di iper o anche di ipotiroidismo. Talora un ipertiroidismo transitorio si osserva in neonati di madri affette da m. di Basedow, esso è dovuto al passaggio attraverso la placenta di

LATS materni. Se il bimbo sopravvive alla tempesta tireotossica presente alla nascita si osserva nei giorni seguenti una progressiva diminuzione degli ormoni tiroidei e dopo circa 3-4 mesi dal parto un aumento e la successiva normalizzazione del TSH a conferma che la funzionalità tiroidea del bambino è normale.

Un'applicazione clinica del TSH, questa volta esogeno, riguarda l'ipertiroidismo dovuto alla presenza di uno o più adenomi autonomi. In questi casi infatti la scintigrafia può mostrare solo la presenza di un'area calda in corrispondenza dell'adenoma, senza evidenziare altro tessuto tiroideo, può sorgere quindi il sospetto di una agenesia parziale e ciò soprattutto in presenza di ormoni tiroidei ancora normali.

Ecco allora che la somministrazione di 5-10 U di TSH per 2-3 giorni può riattivare la captazione del parenchima normale visualizzandolo alla scintigrafia. Questo metodo è attualmente poco usato in quanto l'ecografia consente di ottenere le stesse informazioni in maniera più semplice.

Una rara entità nosologica è rappresentata da quei casi, una decina descritti in letteratura, di ipertiroidismo sostenuti da elevati livelli di TSH. A questa categoria appartengono ben documentati tumori ipotalamici secernenti TRH o ipofisari secernenti TSH da solo o in associazione con altre tropine ipofisarie come PRL o GH, una caratteristica di questi tumori sarebbe quella di secernere quasi esclusivamente alfa subunità di TSH.

Pure ben documentati sono altri casi nei quali una neoplasia non è rilevabile con gli strumenti diagnostici disponibili e in cui l'ipersecrezione di TSH è dovuta vero-similmente ad un danno funzionale cioè alla resistenza dell'ipofisi alla soppressione del TSH che parte dagli ormoni tiroidei. In taluni casi ciò sarebbe dovuto alla mancanza della desiodasi ipofisaria. E' stato infatti supposto che il feed back tiroide- ipofisi si realizzi prevalentemente tramite la  $T_3$  originata dalla  $T_4$  a livello ipofisario; ciò sarebbe dimostrato dalla possibilità di inibire il TSH e quindi paradossalmente di curare questi pazienti ipertiroidici mediante somministrazione di  $T_3$ , in dosi variabili da caso a caso. In altri casi tuttavia per ragioni ignote l'ipersecrezione di TSH è stata corretta dalla somministrazione di desametasone ma non di  $T_3$ .

## Monitoraggio nel trattamento dell'ipertiroidismo

In corso di trattamento dell'ipertiroidismo il TSH può essere un utile metro di valutazione dell'efficacia della terapia. Il ripristino di valori normali e la ripresa della risposta al TRH sono evidentemente indici di

ritorno ad uno stato di eutiroidismo, è da ricordare qui che la ripresa di una normale secrezione ipofisaria non è immediata ma richiede alcune settimane dopo che i valori di ormone tiroideo si sono normalizzati (v. ipotiroidismo).

Uno dei problemi di più difficile risoluzione nel trattamento dell'ipertiroidismo rimane la scelta del momento in cui la terapia tireostatica può essere sospesa senza che si verifichi una recidiva. La ripresa della risposta del TSH allo stimolo con TRH è stata considerata da alcuni autori un segnale positivo per sospendere la terapia, tuttavia il valore di questa prova è molto dubbio non essendosi dimostrata una correlazione del TRH-test con il test di soppressione con  $T_3$ , nè con la presenza di LATS, nè dell'avverarsi dell'ipotesi clinica.

## Carcinoma differenziato

L'importanza del TSH sullo sviluppo dei carcinomi tiroidei differenziati è stata postulata già più di mezzo secolo fa sulla base del riscontro in una maggiore incidenza di carcinomi nelle aree di endemia gozzigena e nei soggetti con gozzi disormonogenetici o tiroidite di Hashimoto. L'ipotesi che la continua stimolazione della ghiandola da parte del TSH potesse aver parte nella trasformazione neoplastica è stata anche confortata da numerose osservazioni sperimentali e cliniche; infatti ratti sottoposti a carenza iodica o terapia tireostatica sviluppano lesioni tiroidee di tipo carcinomatoso, inoltre trapianti di tumori tiroidei attecchiscono solo in alcuni animali ipotiroidei, ancora, la terapia soppressiva con ormone tiroideo si è dimostrata efficace nell'animale e nell'uomo nel rallentare la crescita e talora nel far regredire i tumori tiroidei differenziati e le loro metastasi.

Attualmente il trattamento del carcinoma tiroideo differenziato prevede quindi, accanto all'intervento chirurgico (di regola una tiroidectomia totale) e ad una o più dosi di curieterapia metabolica con iodio 131, il trattamento continuativo con ormone tiroideo ( $T_3$  o  $T_4$ ).

La somministrazione di ormoni tiroidei ha in questi casi un duplice scopo. quello di correggere l'ipotiroidismo che segue all'intervento e quello di impedire la produzione di TSH da parte dell'ipofisi e quindi la sua azione sulla crescita neoplastica.

Nella nostra esperienza, ricca ormai di più di 1000 casi di carcinomi tiroidei trattati, e in accordo con i dati della letteratura, questa condotta terapeutica si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità e la frequenza di recidive di queste forme.

Appunto perchè la terapia deve essere effettuata per tutta la vita, bisogna porre la massima cura affinchè la dose sia allo stesso tempo sufficiente ad inibire la secrezione del TSH, ma non tale da creare uno stato di ipertiroidismo per le sue gravi conseguenze a livello cardiaco, particolarmente

nell'età avanzata. A questo scopo sono stati proposti in passato metodi empirici, un primo metodo consiste nel somministrare al paziente quantità crescenti di ormone assestandosi sulla dose massima che il soggetto può tollerare. Un altro metodo consiste nel somministrare una dose standard uguale per tutti determinata su base statistica, cioè 60-100 µg di T<sub>3</sub> o 200-400 µg di T<sub>4</sub> al giorno.

E' evidente che questi metodi empirici possono essere in diversi casi incongrui sia per eccesso che per difetto. Noi abbiamo proposto fin dal 1976 l'uso del TRH test per determinare la dose terapeutica valida per ciascun soggetto. Nella pratica si inizia con una dose media (1.1 µg/kg/giorno di T<sub>3</sub> o 2.5 µg/kg/giorno di T<sub>4</sub>) che viene aumentata o diminuita a seconda che sia presente o meno la risposta del TSH al TRH, fino a trovare la quantità minima di ormone in grado di sopprimere tale risposta. Il dosaggio così individuato si è rivelato molto diverso da caso a caso (Fig. 3 e 4), ma, fortunatamente, molto stabile nel tempo nel singolo soggetto. E' sempre necessario comunque verificare periodicamente con il TRH test l'efficacia della terapia. Recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica dosaggi ultrasensibili del TSH che potranno forse consentire di valutare la correttezza della terapia senza l'ausilio del TRH.

Nel follow-up di questi pazienti è importante la periodica esecuzione di una 5cm-tigrafia totale corporea con <sup>131</sup>I e la contemporanea determinazione del PBI<sup>131</sup> (quest'ultimo conosciuto come test di Pochin) per verificare la persistenza di tessuto tiroideo normale o, ciò che più importa, metastatico. Le metastasi, infatti, conservano le caratteristiche di captare e organificare lo iodio, ma ad un livello notevolmente inferiore a quello del tessuto tiroideo; perciò tali esami devono essere eseguiti in condizioni di massima stimolazione da parte del TSH e quindi dopo 15-20 giorni dalla sospensione di una terapia con T<sub>3</sub> o 6 settimane se la terapia è fatta con T<sub>4</sub>. Il dosaggio del TSH al momento dell'esame confermerà l'esistenza di uno stimolo sufficiente alla captazione e all'organificazione dello <sup>131</sup>I da parte del tessuto tiroideo normale o neoplastico ancora presente.

Un altro validissimo "marker" della persistenza di tessuto tiroideo dopo tiroidectomia è il dosaggio della Tg circolante. Questa proteina, presente in piccola quantità nel sangue di un soggetto normale, aumenta praticamente in tutte le patologie tiroidee e dovrebbe essere virtualmente assente nel soggetto tiroidectomizzato in quanto prodotta solo dalla tiroide. La sua presenza in un soggetto sottoposto a tiroidectomia totale per carcinoma tiroideo è indice della persistenza di tessuto tiroideo o di metastasi. Poiché il TSH ne stimola la sintesi (e verosimilmente la dismissione) è buona norma verificare la presenza di Tg anche dopo sospensione della terapia, accertandosi che il TSH sia elevato.

Il riscontro di livelli aumentati di Tg anche in presenza di un TSH inibito è verosimilmente un indice di maggiore aggressività della malattia e di un suo difficile controllo terapeutico.

### Dose soppressiva di T-3 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ ) in 121 pazienti con carcinoma tiroideo

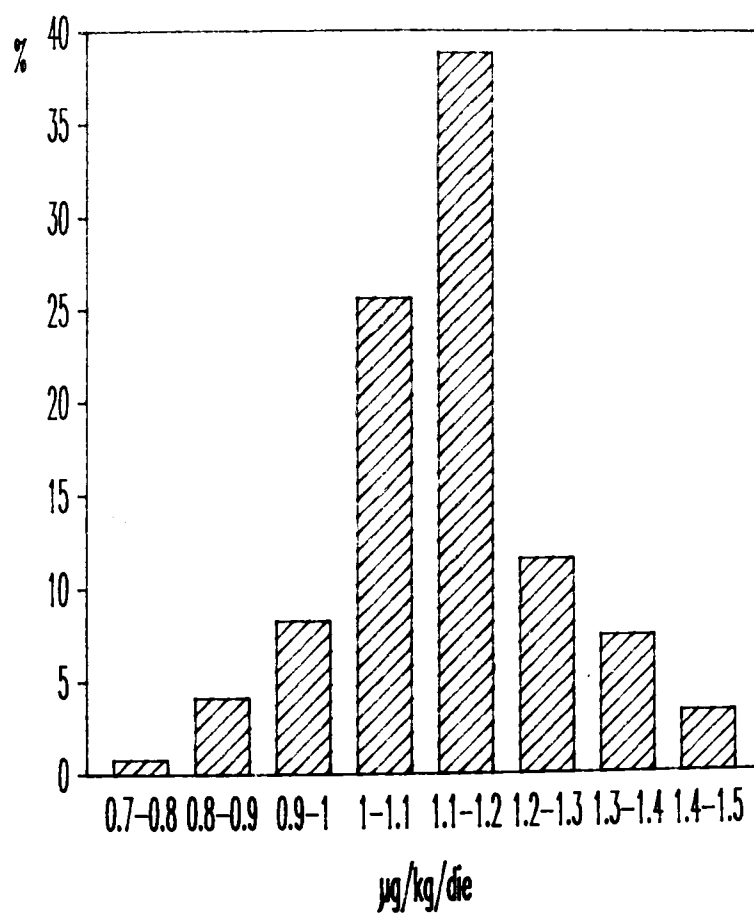


Figura 3. Variabilità della dose soppressiva di T<sub>3</sub> in  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ .

### Dose soppressiva di T-4 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ ) in 114 pazienti con carcinoma tiroideo

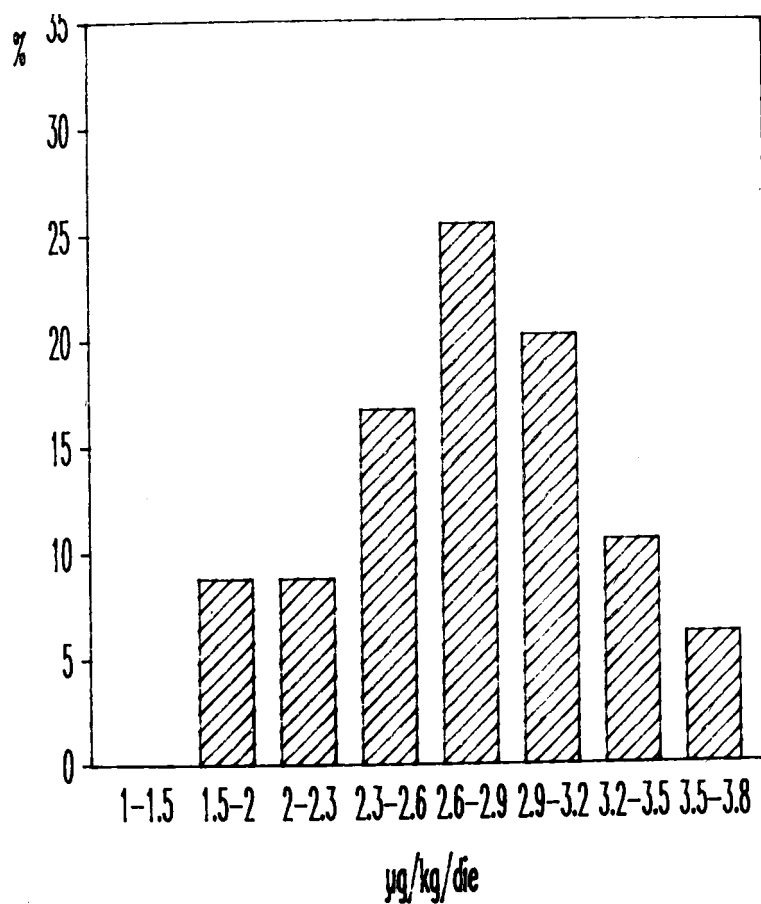


Figura 4. Variabilità della dose soppressiva di T<sub>4</sub> in  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ .

Il TSH è stato proposto come marker tumorale dopo trattamento chirurgico del carcinoma tiroideo.

La quantità di ormone tiroideo prodotto dalla metastasi è solitamente così piccola da non poter essere rilevata neppure dalle metodiche più sensibili, tuttavia può essere sufficiente a influenzare la secrezione del TSH che sarebbe quindi basso nei pazienti con rispetto a quelli senza metastasi in assenza di terapia con ormone tiroideo.

In un nostro studio abbiamo potuto confermare che dopo sospensione delle terapie ormonali il TSH aumentava mediamente meno nei pazienti con metastasi rispetto a quelli liberi da malattia, tuttavia la variabilità individuale della secrezione di TSH è tale che non è possibile stabilire nel singolo paziente la persistenza della malattia con questo metodo. Il dosaggio del TSH può essere invece utile nel verificare l'effetto della terapia con radioiodio. Abbiamo infatti osservato che dopo la somministrazione di  $^{131}\text{I}$ , per distruggere residui o localizzazioni a distanza, il TSH raggiunge livelli notevolmente superiori a quelli precedenti il trattamento, mentre ciò non succede nei pazienti senza metastasi trattati con  $^{131}\text{I}$ .

## GOZZO

Per definizione il gozzo "semplice" o non tossico è considerato qualsiasi aumento di volume della ghiandola senza che vi sia uno stato di iper o ipotiroidismo e al di fuori di un processo infiammatorio o neoplastico.

Il dosaggio del TSH quindi, accanto a quello degli ormoni tiroidei, è un elemento fondamentale nella diagnosi di queste forme.

Anche se per definizione il gozzo è associato ad uno stato di eutiroidismo la sua patogenesi è verosimilmente legata ad un difetto di produzione ormonale da parte della tiroide con conseguente ipertrofia compensatoria. Ciò sarebbe confermato dal riscontro di un rapporto  $T_3/T_4$  aumentato che starebbe ad indicare un difetto di iodazione della tireoglobulina nei soggetti portatori di gozzo. Benchè il TSH sia sospettato essere il responsabile dell'aumento di volume della ghiandola, non si sono trovati livelli più alti di questo ormone nei soggetti con gozzo. Si sono avanzate varie ipotesi per spiegare questa apparente discrepanza. Si è supposto che il TSH sia aumentato solo nella fase iniziale di crescita del gozzo e non nella fase di stato; che la ghiandola con difetti di ormonogenesi sia più sensibile all'azione del TSH o che i metodi per rilevare il TSH non siano in grado di distinguere piccoli aumenti dell'ormone.

Comunque sia la soppressione farmacologica del TSH (che può essere come al solito valutata con la inibizione del TSH al TRH) con ormone

tiroideo porta generalmente ad una riduzione del volume del gozzo, più marcata nelle forme diffuse che in quelle nodulari; la regressione del gozzo è però di regola limitata al periodo di durata del trattamento e quindi è di limitata utilità pratica.

Il dosaggio del TSH e il TRH test sono ancora importanti nel follow-up di questi pazienti in quanto non è infrequente un processo di autonomizzazione del gozzo e la comparsa di un ipertiroidismo sia diffuso che nodulare.

## Tiroiditi

### Tiroidite di Hashimoto

Il quadro clinico della tiroidite di Hashimoto può essere confuso con quello di un gozzo non tossico. Nella diagnosi differenziale fra le due forme è di grande aiuto il riscontro di titoli anticorpali (verso i microsomi, la Tg e la colloide) molto elevati caratteristici della tiroidite.

Il riscontro di titoli modesti di anticorpi antitiroide invece non è discriminante in quanto può essere presente in entrambe le patologie. In questi casi l'esame bioptico della ghiandola può certamente chiarire il dubbio diagnostico, ma non sempre tale esame è accettabile e accettato in considerazione della benignità di entrambe le possibili lesioni.

Considerando che di regola la tiroidite autoimmune va incontro all'ipotiroidismo mentre il gozzo non tossico è per definizione eutiroideo, un semplice criterio di discriminazione è quello di eseguire periodici controlli della funzionalità tiroidea nei casi sospetti e primo fra tutti un TSH o un TRH test per scoprire la presenza di un ipotiroidismo; questo andrà naturalmente trattato e monitorato come gli ipotiroidismi di altra natura.

Di fronte ad una diagnosi di tiroidite di Hashimoto viene ritenuto generalmente utile sottoporre il paziente a terapia soppressiva con ormone tiroideo nell'intento di mettere la ghiandola in stato di riposo funzionale e quindi diminuire lo stimolo antigenico, di evitare un'eventuale trasformazione neoplastica sotto lo stimolo del TSH e di ridurre le dimensioni del gozzo. Nonostante la terapia però, in un nostro recente studio retrospettivo di 100 casi di tiroidite di Hashimoto, tutti trattati con ormone tiroideo a dosi soppressive, si è confermata la generale tendenza verso una evoluzione più o meno tardiva in ipotiroidismo.

Occasionalmente la tiroidite di Hashimoto può esordire con un TSH basso e non responsivo allo stimolo con TRH e talora con franco ipertiroidismo; è la cosiddetta Hashtossicosi.

E' dubbio se si tratti di una forma particolare della malattia o di una

associazione con M. di Basedow, in ogni caso l'ipertireosi è generalmente di breve durata e nel prosieguo della malattia il quadro non si discosta da quello classico della tiroidite linfocitaria.

### **Tiroidite subacuta**

È questa una forma nella quale il TSH ematico subisce delle classiche modificazioni in relazione allo stadio della malattia.

All'esordio, a causa della distruzione follicolare operata dall'infiammazione, si ha un aumento dei livelli sierici degli ormoni tiroidei fino a quadri di ipertiroidismo franco. Il TSH è allora basso e non risponde allo stimolo del TRH. In questa fase la captazione tiroidea del  $^{131}\text{I}$  risulta perciò caratteristicamente bassa tanto che la contemporanea presenza di dolore in regione tiroidea, sintomi clinici e laboratoristici di ipertiroidismo e scintigrafia "muta" è patognomica. Nel giro di poche settimane, con la tipica favorevole evoluzione della malattia, si assiste ad una progressiva diminuzione delle concentrazioni di ormoni tiroidei fino a valori francamente inferiori al normale e alla progressiva ripresa della secrezione del TSH che può in questa fase elevarsi a valori tipici dell'ipotiroidismo. La guarigione con la normale ripresa dell'attività tiroidea porta ad una completa normalizzazione di tutti i parametri.



## Bibliografia

1. S. Bawgerier, 5. Weiss, J.J. Staub, H. Bilrgi, M.P. König, H. Studer: "Effekt von perorai verabreichien TRH auf die Radiojodaufnahme der Schiddrtise" - Schweiz Mcd. Wochenschr. 101: 1269-1271, 1971
2. J.D. Baxter, J.W. Funder: "Hormone receptors" - The New England J. of Mcd. 301: 1149-1161, 1979
3. F. Bermudez, Mt. Surks, J.H. Oppenheimer: "High incidente of decreased serum Triiodot-hyronine conncraition in patients with non-thyroidal disease" - J. Clin. Endocr. Metab. 41: 27-40, 1975
4. F. Berthezene, R. Mornex: "TSH in thyroid disease: methodological problem and clinical inierest." - Thyroid Disease (1982. pp. 49-58 - Pergamon Press France
5. G.C. Borsi, R.C. Osburne J.T. OBrian, L.P. Georges, K.D. Burman: "Fasting decreases thyrotropin responsiveness to thyrotropin-releasing bormone: a potentiai cause of misinterpretation of thyroid funciion tests in the critically iii" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 57: 380, 1983
6. C.Y. Bowers, K. Lee, A.V. Schally: "A study on the interaaction of the thyrotropin - releasing taetor and t-triiodothyronine. Effects of puromycin and cyclohexemide> - Endocrinology 82: 75, 1968
7. K.D. Burman R.C. Smallridge, R. Osburne, R.C. Dimond~ N.E. Worthon P. Kesler L. Wartotsky: "Nature of suppressed TSH secretion during undernutrition: effects of fasting and reteeding on TSH responses to prolonged TRH infusion" - Metabolism 29: 46, 1980
8. B. Busnardo, R. Vangelista, M.E. Girelli, F. Bui, C. Lazzi: "TSH levels and TSH response to TRH as a guide to the replacement treatmeni in patients with thyroid carcinoma" - J. Clin. Endocrinini. Meiab. 42: 901, 1976
9. B. Busnardo, M.E. Girelli, F. Bui, G.P. Zanatta, M. Cimitan: "Twenty-four hour variations of triiodoihyronine (T<sub>3</sub>. Levels in patients who had ihyroid ablation for thyroid cancer, receiving T3, as suppressive treatmeni" - J. Endocrinol. Invest. 3: 353, 1980
10. B. Busnardo, F. Bui, M.E. Girelli: "Ditterent raies of thyrotropin suppression after totai body scan in paients with thyroid cancer: effect of regular doses of ihyroxine and triiodot-hyronine" - J. Endocrinol. Invet. 6: 35, 1983
11. B. Busnardo, F. Bui, M.E. Girelli. " Different rates thyroiropin suppression after totai body scan in patients with thyroid cancer: effect of an optimai saturation regimen with thyroxine or triiodothyronine" - .1. Endocrinol. Invesi 6: 455, 1983
12. D. Chadwick, Y.W. Goorod, P. Jenner, CD. Marsdew, E.A. Reynolds: "Functional changes in cerebrai 5-hydroxytrypiamine metabolism in the mouse induced by anticonsultant drugs" - BR. I. Pharmacol 62: 115, 1978
13. P. Chanson, J. Orgiazzi, P.J. Derome, D. Bression, C.P. Jedynek, J. Troillas, P. Legentii, J. Racadot, F. Peillon: "Paradoxical response of thyroiropin to L-Dopa and presence of dopaminergic receptors in a ihyrotropin-secreting pituitary adenoma" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 59: 542, 1984
14. W.W. Chin, E.C. Ridgeway, P. Milbury, M.A. Martorana, F. Maloof: "Diphenylhydantoin (DPA. suppresses TRH stimulated TSH release in vitro thyroid" - RE 8: 55, 1980
15. W.E. Cobb, 5. Reichlin, I.M.D. Jackson: "Growth bormone secreiory status is a determinant of the thyroiropin response to ihyrotropin-releasing bormone in euthyroid patients with hypothalamic - pituiiary disease" - J. Clin. Endocrinini. Metab. 52: 324, 1981
16. G. Faglia, P. Beck-Peccoz, C. Ferrari, B. Ambrosi, A.A. Spada, P. Travaglini: "Enhanced plasma ihyrotropin response io thyroiropin-releasing hormone following oestradiol administration in man". Clinical Endocrinology 2: 207-210, 1973

17. M.C. Gershengorn: "Bibormonai regulation of the thyrotropin-releasing hormone receptor in mouse pituitary thyrotropic tumor celi in culture" - J. Clin. Invesi. 62: 937, 1978
18. I. Ginsberg, BR Smith, R. Hall: "Evidence the thyrotropin receptors contains at least one essential disulphide bridge" - J. Endocrinology 83: 33-37, 1980
19. J.M. Goldman, B.D. Weintraub: "Recovery of pituitary secretion of thyrotropin and its  $\alpha$  and  $\beta$  subunits after triiodothyronine withdrawal" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 55: 337, 1982
20. E.D. jr Haigler, J.A. jr Pittman, J.M. Hershman, CM. Baugh: "Direct evaluation of Pituitary thyrotropin reserve synthetic thyrotropin releasing hormone" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 573, 1971
21. K. Hashizume, K. Ichikawa, I. Komiya, T. Onaya: "Thyrotropin-induced acceleration of calcium from mouse thyroid: evidence for inhibition by excess iodide" - Endocrinology 114: 1672, 1984
22. J.N. Hugues, G. Perrei, J. Sabaoun, E. Modigliani: "Effects of cimetidine on thyroid hormones" - Clinical Endocrinology 17: 297-302, 1982
23. C.A. Kaiser, N.A. Salomon-Montavon, V. Merkelbach, A.G. Burger: "3'-Isopropyl-3,5-Diiodo-L-Thyronine: a potent thyromimetic thyronine analog. Studies of its kinetics and biological potency in man and rats and its toxicology" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 57: 44, 1983
24. M.M. Kaplan, P. Breitbart, P.R. Larsen, Y.B. Tatro, H.A. Appia: "Effects of phenytoin (DPH) on  $5\alpha$ -deiodase in rat liver and anterior pituitary" - Clin. Res. 28: 261, 1980
25. J.C. Kermode, B.D. Thomson, C.J. Edmond: "Comparison of binding of bovine and human thyroid stimulating hormone to receptor sites on human thyroid membranes" - Journal of Endocrinology 88: 205-217, 1981
26. R.E. Kleinmann, A.O. Vagenakis, L.E. Braverman: "The effect of iopanoic acid on the regulation of thyrotropin secretion in euthyroid subjects" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 339-403, 1980
27. I.A. Kourides, E. Chester Ridgway, B.D. Weintraub, S.T. Bilos, MC. Gershengorn, F. Maloof: "Thyrotropin induced hyperthyroidism: use of  $\alpha$  and  $\beta$  subunit levels to identify patients with pituitary tumours" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 554, 1977
28. I.A. Kourides, B.D. Weintraub, MA. Levko, F. Maloof: "Alpha and beta subunits of human thyrotropin: purification and development of specific radioimmunoassay" - Endocrinology 94: 1411, 1974
29. I.A. Kourides, B.D. Weintraub, R.N. Re, E.C. Ridgway, F. Maloof: "Thyroid hormone, oestrogen, and glucocorticoid effects on two different pituitary glycoprotein hormone  $\alpha$  subunit pools" - Endocrinol (OXF.) 9: 535, 1978
30. I.A. Kourides, B.D. Weintraub, E.C. Ridgway, F. Maloof: "Pituitary secretion of free  $\alpha$  and  $\beta$  subunit of human thyrotropin in patients with thyroid disorders" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 872, 1975
31. I.A. Kourides, B.D. Weintraub, E.C. Ridgway, F. Maloof: "Increase in the  $\beta$  subunit TSH in hypothyroid serum after thyrotropin releasing hormone" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 836, 1973
32. S.F. Kuku, D.F. Child, S. Nader, TR. Frazer: "Thyrotropin and prolactin responsiveness to thyrotropin releasing hormone in Cushing's disease" - Clinical Endocrinology 4: 347-442, 1975
33. P.R. Larsen, T.E. Dick, B.P. Markovitz, M.M. Kaplan, T.G. Gard: "Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion prevents the acute suppression of thyrotropin release by thyroxine in hypothyroid rats" - J. Clin. Invest., 64: 117-28, 1979
34. P.R. Larsen, R.D. Frumess: "Comparison of the biological effects of thyroxine and triiodothyronine in the rat" - Endocrinology 100: 980, 1979

35. PR. Larsen. "Regulation of TSH secretion by thyroid hormones" - Teaching courses in thyroidology at the 11th annual Meeting ETA. - Pisa, September 7, 1981, p. 14
36. PR. Larsen, J.E. Silva, M.M. Kaplan: "Relationships between circulating and intracellular thyroid hormone", physiological and clinical implications" - *Endocr. Res.* 2: 87, 1981
37. E. Mallei, P. Carayon, S. Amr, P. Brunelle, T. Ducastelle, J.P. Basuyan, C.H. De Menibus: "Coupling defect of thyrotropin receptor and adenylate cyclase in a pseudoipoparathyroid patient" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 54: 1028-1032, 1982
38. J.M. McKenzie: "Bioassay of Thyrotropin in man" - *Endocrinology* 63: 372, 1969
39. T. Mitsuma, I. Nogimori. "Effect of serotonergic system on hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis in rats" - *Horm. Metabol. Res.* 15: 346, 1983
40. J.E. Morley. "Neuroendocrine control of thyrotropin secretion" - *Endocr. Rev.* 2: 396, 1981
41. M.J. Obregon, A. Pascual, G. Morreal de Escobar, E. Escobar del Rey: "Pituitary and plasma thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine after hyperthyroidism" - *Endocrinology* 114: 1467, 1979
42. M.J. Obregon, A. Pascual, J. Mallol, G. Morreal de Escobar, F. Escobar del Rey: "Evidence against a major role of L-Thyroxine at the pituitary level. studies in rats treated with iopanoic acid (telepaque)." - *Endocrinology* 106: 1827-36, 1980
43. J. Oppenheimer, H.L. Schwartz, M.I. Surks, D. Koerner, W.H. Dilmann: "Nuclear receptors and the initiation of thyroid hormone action" - *Recent Prog. Horm. Res.* 32: 529, 1976
44. B.J. Ormston, R. Garry, R.J. Cryer, G.M. Besser, R. Hall: "Thyrotropin-Releasing Hormone as a thyroid-function test" - *Lancet* 1: 10-14, 1971
45. M. Oisuki, M. Dakoda, S. Baba. "Influence of glucocorticoids on TRH induced TSH response in man" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 36: 95-102, 1973
46. J.S. Parks, P.J. Synder, R.D. Utiger, T.J. Moshang, A.M. Bongiovanni: "Thyrotropin and thyroidal responses to consecutive doses of thyrotropin-releasing hormone" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 34: 466-468, 1975
47. R. Penny, G.A. Spencer, S.D. Fraiser, J.T. Nicolott: "Thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 56: 177-180, 1983
48. A. Pfeiffer, A. Herz: "Endocrine actions of opioid" - *Horm. Metabol. Res.* 16: 386-397, 1984
49. G. Piscitelli, P. Beck Peccoz, G. Medri, C. Persani, S. Cannavò, M.G. Cattaneo, G. Faglia. "Produzione di TSH con aumentata attività biologica e alterazioni dei meccanismi di controllo della secrezione di TSH, alfa-subunità e GH in un tumore ipofisario TSH/GH secernente" - *Atti delle Seconde Giornate Italiane della Tiroide*, 1984
50. R. Platzer, C. Wimpfheimer, M. Burgi. "Use of a single TSH-measurement after oral thyrotropin releasing hormone: an economical highly sensitive thyroid screening test" - *Acta Endocrinol.* 100: 369-372, 1982
51. S. Reichlin, R.D. Utiger: "Regulation of the pituitary-thyroid axis in man: relationship of TSH concentration of free and total thyroxine in plasma" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 251-5, 1967
52. E.C. Ritgway, L.J. Ardisson, M.J. Meskill, M. Mudgett-Hunier: "Monoclonal Antibody to human thyrotropin" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 55: 44-48, 1982
53. W. Rosen, B.D. Weintraub: "Radioactive production of the isolated alpha subunit of the glycoprotein hormones" - *N. Engl. J. Med.* 290: 1441, 1974
54. S. Rõjmark, A. Nygren. "Thyrotropin and prolactin response" to thyrotropin-releasing hormone: influence of fasting - and - insulin-induced changes in glucose metabolism" - *Metabolism*, vol. 32 n. 10 pag. 1013, 1983
55. C. Rõzsàs, B. Mess. "Opioidergic regulation of thyroid activity: possible interference with the serotonergic system" - *Psychoneuroendocrinology* vol. 8 n. 1 p. 89-94, 1983
56. M. Saberi, R.D. Utiger: "Serum thyroid hormone and thyrotropin concentration during thyroxine and triiodothyronine therapy" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 923-7, 1974

57. M.F. Scanlon, D.R. Weightman, D.J. Sbaile, B. Mura, M. Heath, M.H. Snow, M. Lewis, R. Ralla. "Dopamine is a Physiological regulator of thyrotropin (TSH. secretion in normal man" - *Clinical Endocrinology* 10: 7-15, 1979
58. M.F. Scanlon, D.R. Weightmann, B. Mora, M. Heath, D.J. Sbaile, M.H. Snow, R. Hall: Evidence for dopaminergic control of thyrotropin secretion in man" - *The Lancet*, August 27. 421, 1977
59. M.F. Scanlon, i. Peters, 5. Foord, C. Dieguez, R. Hall: "The clinical relevance of TRH in diagnosis" and investigation". In *Thyrotropin Releasing Hormone* - Ed by E.C. Grittiths and G.W. Bennet, Raven Press New York 1983; p. 303-304
60. M.F. Scanlon, V. Chan, M. i-leath, M. Pourmand, M.D. Rodriguez-Arnad, D.R. Weightmann, M. Lewis, R. Hall: "Dopaminergic control of thyrotropin alpha-subunit, thyrotropin beta-subunit and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects" - *i. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 36(1), 1981
61. J.E. Silva, P.R. Larsen. "Pituitary nuclear 3,5,3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine" - *Scienze* 198: 617-20, 1977
62. J.E. Silva, M.M. Kaplan, R.G. Cheron, T.E. Dick, P.R. Larsen: "Thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion by rat anterior pituitary and liver" - *Metabolism* 27: 1601-7, 1978
63. J.E. Silva, P.R. Larsen: "Peripheral metabolism of homologous thyrotropin in euthyroid and hypothyroid rats: acute effect of thyrotropin-releasing hormone triiodothyronine, and thyroxine" - *Endocrinology* 102: 173, 1978
64. J.E. Silva, T.E. Dick, P.R. Larsen: "The contribution of local tissue thyronine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver, and kidney in hypothyroid rats: further evidence relating salutation of pituitary nuclear triiodothyronine receptor and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release" - *J. Clin. Invest.* 61: 1247-59, 1978
65. J.E. Silva, P.R. Larsen: "Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver, and kidney in hypothyroid rats: further evidence relating saluration of pituitary nuclear triiodothyronine receptor and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release" - *J. Clin. Invest.* 61: 1247-59, 1978
66. P.J. Snyder, R.D. Utiger: "Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH. in normal man" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 35: 38(1-385, 1972
67. P.J. Snyder, R.D. Utiger. "Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in normal female" over forty" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 54: 1096-1(198, 1972
68. P.H. Snyder, R.D. Utiger: "Repetitive administration of thyrotropin-releasing hormone results in small elevations of serum thyroid hormones and in marked inhibition of thyrotropin response" - *J. Clin. Invest.* 52: 2305, 1973
69. D. Spira, A. Birkenfeld, A. Avni, J. Groos, A. Gordan: "TSH synthesis and release in the thyroidectomized rat B. effect of T3" - *Acta Endocrinol. (KBH.* 92: 502, 1979
70. K. Sriwatanakul, K. Mc. Cormick, P. Woolt: "Thyrotropin (TSH. - induced hyperthyroidism: response of TSH to dopamine and its agonist" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58: 255, 1984
71. J.J. Staub, B. Noellp, R. Grani, E. Gensenjager, M. Havenstein, J. Girard: "The relationship of serum thyrotropin (TSH. to the thyroid hormones after oral TSH-releasing hormone in patients with preclinical hypothyroidism" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56: 449-453, 1983
72. M.I. Surks, B.M. Lifschitz. "Biphasic thyrotropin suppression in euthyroid and hypothyroid rats" - *Endocrinology* 101: 769, 1977
73. M.I. Surks, K.W. Ordene, D.N. Mann, M.H. Kumara-Siri: "Diphenhydantoin inhibits the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in man and rat" - *J. Clin. Endocr. Metab.* 56: 940-945, 1983
74. H. Suzuki, K. Noguchi, M. Nakahata, 5. Nakagawa, N. Kadana: "Effect of iopanoic acid on the pituitary-thyroid axis: time sequence of changes in serum iodothyronines, thyrotropin,

- and prolactin concentrations and responses to thyroid hormones" - J. Clin. Endocrinol. Metab. 53: 779-783, 1981
76. A. Tanini, CM. Rotella, R. Zonetrati, R. Toccatundi. "Dosaggio biologico dell'ormone tireotropo in colture di cellule tiroidee" - Atti delle I Giornate Toscane della Tiroide p. 28, 1981
  77. T. Theodoropoulos, S.L. Fang, F. Azizi, S.H. Ingbar, A.G. Vagenakis, LE. Braverman: "Effect of Diphenylhydantoin on hypothalamic-pituitary-thyroid function in the rat" - AM. J. Physiol. 239. E 468, 1980
  78. N. Tonooka, MA. Greer: "The effect of graded doses of thyroxine on plasma thyrotropin concentration in rats made hypothyroid by thyroidectomy or propylthiouracil" - Endocrinology 1(16. 818, 1980
  79. A.G. Vagenakis, LE. Braverman, F. Azizi, G.L. Portnay, S.H. Ingbar: "Recovery of pituitary thyrotropin function after withdrawal of prolonged thyroid suppression therapy" - N. Eng. J. Med. 2. 261, 1975
  80. A.G. Vagenakis, B. Rapoport, F. Azizi, G.L. Portnay, LE. Braverman, S.H. Ingbar: "Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentration" - J. Clin. Invest. 54: 913, 1974
  81. AI. Vinik, W.J. Kalk, H. Mc. Laren, 5. Hendricks, BL. Pimstone: "Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH)." - J. Clin. Endocrinol. Metab. 4(1. 509, 1975
  82. L. Wartofsky, K.D. Burman: "Alterations in thyroid function in patients with systemic illness. the 'euthyroid sick syndrome'" - 1982, 87: 760
  83. J. Weeke. "The influence of circadian thyrotropin rhythm on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects" - Scand. J. Clinical Laboratory Investigation 35: 17-24, 1974
  84. B.D. Weintraub, M.C. Gershengorn, IA. Kourides, H. Fein: "Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone" - Annals of internal medicine 95: 339-351, 1981
  85. J.F. Williams, T.F. Davies, K.J. Catt, J.G. Pierce: "Receptors binding activity of highly purified bovine luteinizing hormone and thyrotropin and their subunits" - Endocrinology 106: 1353-1358, 1980
  86. G.P. Zanatta, D. Nacamulli, M.E. Girelli, B. Busnardo" - L'effetto di dosi multiple di TRH sull'asse ipotalamo ipofisi tiroide" - Giornale italiano di chimica clinica 9: 55-58, 1984

## **Indice**

Fisiopatologia  
Effetto degli ormoni tiroidei della secrezione di TSH  
Effetto dei metaboliti o degli analoghi  
Relazione fra i livelli di TT3 e TT4 nella deficienza iodica e nella  
sindrome da bassa T3  
Controllo ipotalamico sulla secrezione di TSH  
A. Stimolazione  
B. Inibizione  
Ritmo circadiano del TSH  
Recettore del TSH  
Meccanismo di azione del TSH  
Inappropriata secrezione di TSH  
Dosaggio del TSH  
TRH test  
Somministrazione orale di TSH  
Aspetti clinici  
Ipotiroidismo primario  
Monitoraggio del trattamento dell'Ipotiroidismo  
Ipotiroidismo congenito  
Ipotiroidismo secondario e terziario  
Ipertiroidismo  
Monitoraggio nel trattamento dell'Ipertiroidismo  
Carcinoma differenziato  
Gozzo  
Tiroiditi  
Bibliografia  
Indice

# Caleidoscopio

*Italiano*

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.**

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 5, numero 13

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Commerciale**

Alessandra Pater

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Giovanna Nieddu

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite<sup>®</sup>, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1985  
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e  
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento  
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano