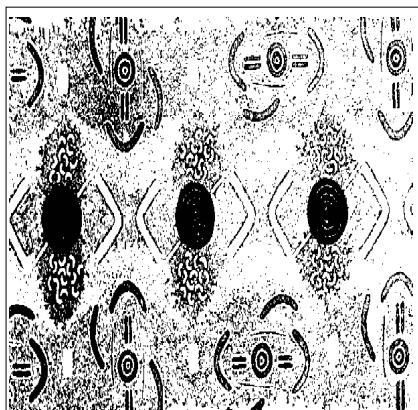


Caleidoscopio



Gian Luigi Tarolo
Alberto Bestetti
Claudio Maioli
Luca C. Giovanella
Massimo Castellani

Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow

Università degli Studi di Milano
Istituto di Scienze Radiologiche
Cattedra di Medicina Nucleare

83

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1993

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della Rivista.

TESTO. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, è opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.

TABELLE E LE FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere 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, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Si consiglia la realizzazione di disegni e figure con una larghezza non superiore ai 9 cm. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro, l'indirizzo compreso il numero di telefono e fax.

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) Bjorklund B., Bjorklund 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.

La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati europee e statunitensi (per esempio: Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

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 e le diapositive in busta separata, una copia del testo archiviata su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

E' inoltre necessario accompagnare il lavoro da copie di ogni permesso di riprodurre materiale pubblicato o di usare illustrazioni che possono far riconoscere soggetti umani.

Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. 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 cento copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Editoriale

La prima descrizione della tireotossicosi risale al 1786 e la dobbiamo a Parry. Questa descrizione venne successivamente completata nel 1835 da Graves in un articolo divenuto ormai classico in cui descrisse sei pazienti ed i disturbi emotivi che precedevano la comparsa della tachicardia e degli altri segni. Da allora, sebbene la descrizione clinica della malattia sia rimasta praticamente invariata ed ottime ed attuali descrizioni si possono trovare anche in articoli di oltre cinquanta anni fa, molta strada è stata fatta nel campo sia della comprensione fisiopatologica dell'ipertiroidismo che nel campo diagnostico.

Dalle storiche determinazioni del metabolismo basale a quella del T₃ uptake (RT₃U), alla determinazione della triiodotironina (T₃) e della tiroxina (T₄) totali nel plasma, si è passati alla determinazione dell'indice di tiroxina libera (FT₄I) e di triiodotironina libera (FT₃I) e si è arrivati alla determinazione delle frazioni libere sia della triiodotironina (FT₃) che del suo pre-ormone tiroxina (FT₄).

Parallelamente si sono sempre più affinate le tecniche che permettono la determinazione degli anticorpi che giocano un ruolo così importante nella patogenesi e nel decorso della malattia. Insieme a queste tecniche in vitro in cui tanto ruolo hanno avuto i radionuclidi, tantissimo deve la diagnostica tiroidea anche ai radionuclidi in vivo.

E' quindi utile ed opportuna la revisione di queste tematiche proposta dal Prof. Tarolo e dalla sua Scuola, tanto più che l'impatto economico della diagnostica tiroidea ha un peso non indifferente. Per la sola diagnostica in vitro nel 1990 si sono spesi nel mondo 137 milioni di US\$ e la spesa in Italia nel 1992 è stata di oltre 60 miliardi di lire.

Come tradizione, gli Autori sono degli esperti del settore e protagonisti in prima persona. Il Prof. Gian Luigi Tarolo, caposcuola, è Professore Ordinario di Medicina Nucleare e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare dell'Università di Milano. E' autore di numerose pubblicazioni scientifiche edite su riviste internazionali e nazionali.

*G.L. Tarolo, A. Bestetti, C. Maioli,
L.C. Giovanella, M. Castellani*

*Diagnostica con radionuclidi
del Morbo di Graves-Basedow*

Il dott. Alberto Bestetti è Ricercatore Universitario presso la Cattedra di Medicina Nucleare. E' inoltre docente presso la Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare ed il Corso di Diagnostica per Immagini della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano.

Il dott. Claudio Maioli è Biologo Universitario presso il Laboratorio di Radioimmunologia e tutor del corso di radioimmunologia della Cattedra di Medicina Nucleare dell'Università di Milano.

Il dott. Luca C. Giovanella è Medico, Borsista Universitario presso la Cattedra di Medicina Nucleare e Tutor del Corso di Diagnostica per Immagini dell'Università di Milano.

Il dott. Massimo Castellani, Medico, è borsista Universitario presso la Cattedra di Medicina Nucleare e Tutor del Corso di Diagnostica per Immagini dell'Università di Milano. E' autore, come gli altri autori di questa interessante monografia di pubblicazioni scientifiche edite su riviste nazionali ed internazionali.

Sergio Rassu

Introduzione

Il termine Morbo di Basedow fa riferimento ad una sindrome caratterizzata da tireotossicosi e causata da un gozzo iperplastico diffuso iperfunzionante, ed associato ad oftalmopatia e dermopatia.

Benché questa triade di anomalie maggiori caratterizzi il Morbo di Basedow, la dermopatia può non essere presente e l'oftalmopatia può essere poco evidenziabile: la diagnosi si basa quindi, in massima parte, sulla documentazione di ipertiroidismo associato a gozzo tossico diffuso [1].

Epidemiologia

Il Morbo di Basedow è relativamente frequente e può manifestarsi a qualunque età, con un picco di incidenza nella III e IV decade ed una netta prevalenza nel sesso femminile (5:1). Esistono numerose evidenze di una stretta familiarità: nei familiari dei pazienti si riscontra infatti un aumento delle patologie tiroidee autoimmuni e, in assenza di patologia manifesta, il rilievo di autoanticorpi anti-tiroide in circolo [2].

Lo studio degli antigeni di istocompatibilità ha dimostrato una prevalenza di soggetti con aplotipo HLA-B8, DR3 e Dw3 nell'emisfero occidentale ed HLA-Bw35 e B46 in Estremo Oriente [3, 4].

Etiopatogenesi

Nel M. di Basedow, l'iperplasia e l'iperattività tiroidea sono causate da immunoglobuline circolanti ad azione tireostimolante [5, 6]. La presenza di un fattore tireostimolante nel siero di pazienti basedowiani è stata dimostrata negli anni '60 da Adams e Purves e, successivamente, sono stati identificati svariati fattori di stimolazione variamente denominati in base alle metodiche utilizzate [7]. Attualmente si preferisce utilizzare il termine unificante di immunoglobuline tireostimolanti (TSI: Thyroid-Stimulating Immunoglobuline) [8] o di anticorpi tireostimolanti (TRAb: Thyroid-Stimulating Antibody) [9].

I TRAb sono immunoglobuline di classe IgG prodotte dai linfociti dei pazienti basedowiani. L'attività tireostimolante è localizzata nel frammento Fab, a livello della catena H ed è quindi legata alla attività anticorpale specifica della molecola [10].

I TRAb hanno una eterogeneità limitata, ovvero la loro sintesi avviene ad opera di pochi cloni linfocitari o al limite di un solo clone, e sono IgG organo-specifiche il cui antigene è rappresentato dal recettore per il TSH o da una regione di membrana della cellula tiroidea in stretta contiguità con esso, la cui attivazione è comunque in grado di avviare la stessa sequenza di fenomeni attraverso la produzione di cAMP [11].

Gli effetti biologici sono sovrapponibili a quelli conseguenti alla stimolazione fisiologica del recettore da parte del TSH. Nelle Figure 1 e 2 sono illustrati gli effetti dell'interferenza dei TRAb sull'asse di regolazione ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Mentre è chiaramente accertato che l'ipertiroidismo dipende dalla presenza in circolo di TRAb rimane aperto il problema circa le cause che portano alla produzione di tali autoanticorpi. Una ipotesi prevede che una popolazione di B-linfociti, normalmente soppressa, venga attivata a produrre TRAb in seguito ad un difetto genetico di base dell'immunosorveglianza con deficit dei linfociti T suppressor specifici per l'antigene tiroideo. La malattia sarebbe conseguente alla comparsa casuale di un clone di linfociti T helper antigene tiroideo-specifici (per mutazione casuale o altri fattori intercorrenti: virus, stress...) in persone geneticamente predisposte (Figura 3) [12,13].

Una aberrante espressione di antigeni di istocompatibilità di classe II, HLA-DR, da parte delle cellule tiroidee sembrerebbe essere un prerequisito per l'iniziazione della patologia autoimmune e può essere legata a diversi fattori: una aggressione diretta della cellula tiroidea può determinare la presentazione di antigeni tiroidei normalmente non espressi danneggiando la cellula tiroidea. D'altro canto l'espressione di autoantigeni tiroidei può essere indotta da immunomediatori (Gamma-Interferon) prodotti dai linfociti T [14]. Ciò consente comunque alle cellule tiroidee di presentare direttamente autoantigeni (Ag microsomiale, Tireoglobulina e Recettore del TSH) senza la mediazione di cellule specializzate.

Anche i processi infettivi potrebbero partecipare alla genesi delle malattie autoimmuni tiroidee, con meccanismi non ben definiti e sicuramente di tipo indiretto.

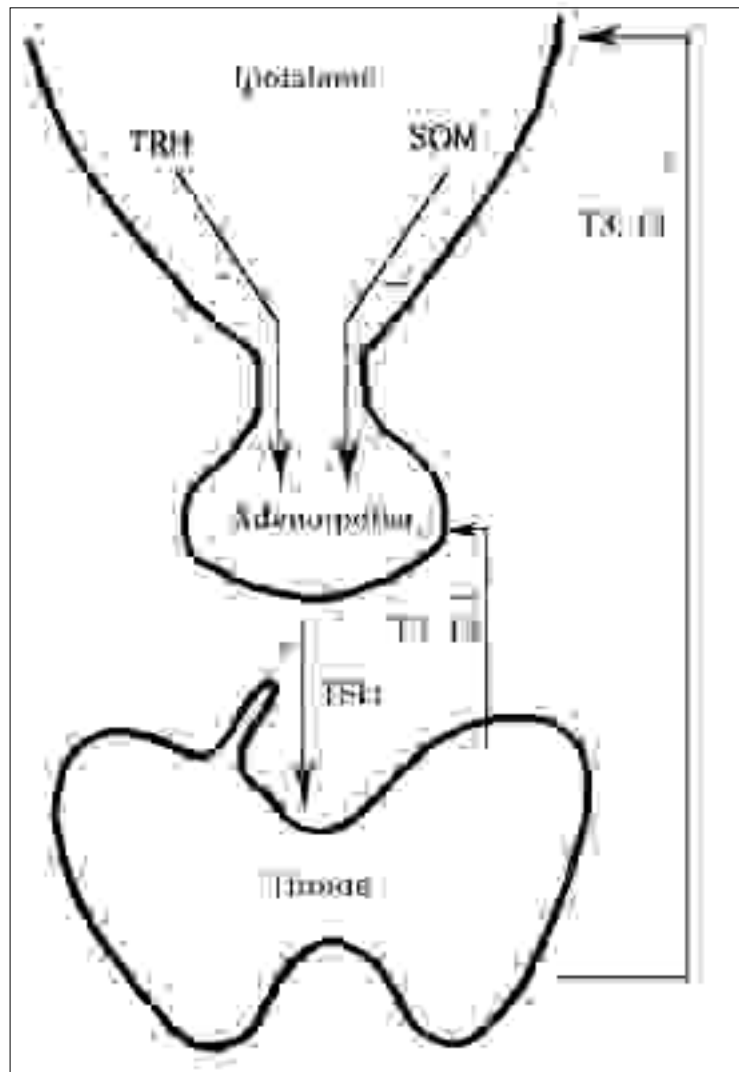


Figura 1. Meccanismo di feed-back dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroideo. (modificata da: La hormona estimulante de la glandula tiroides (TSH). Miguel E. Del Valle e Jose A. Vega: Caleidoscopio español. n. 7. Medical Systems Editore, 1993).

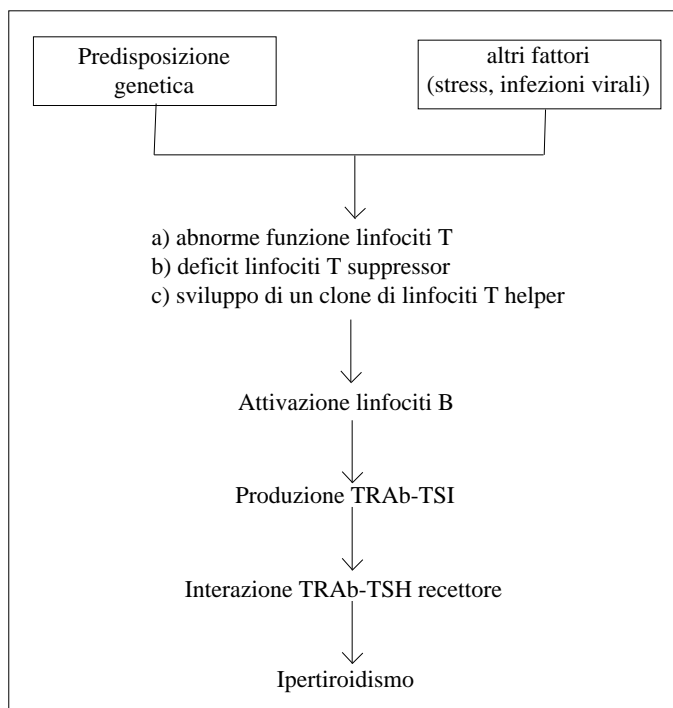


Figura 3. Meccanismo fisiopatologico che porta alla produzione dei TRAb.

In particolare riveste interesse il rilievo di anticorpi diretti contro la *Yersinia Enterocolitica* in pazienti affetti da diverse patologie tiroidee, nei quali non sono evidenti i segni clinici dell'infezione. D'altro canto in pazienti con tale infezione è stata osservata la comparsa di anticorpi diretti contro il citoplasma delle cellule tiroidee entro tre mesi dall'esordio dei sintomi [15].

Secondo un'interpretazione unitaria le patologie autoimmuni tiroidee deriverebbero dalla coesistenza di diverse classi auto-anticorpali, alcune tireostimolanti (TSI=M. di Basedow), altre stimolanti l'accrescimento tiroideo (TGI: thyroid growth stimulating immunoglobulin=gozzo semplice e nodulare), certe ad attività citotossica (Ab antimicrosoma ed Ab antitireoglobulina= Tiroidite di Hashimoto) o bloccante il recettore del TSH (Ipotiroidismo) [16].

Le manifestazioni extratiroidee del Morbo di Basedow costituiscono un problema clinico ed un enigma biologico: non risulta infatti

una correlazione tra l'espressione di queste ultime e l'andamento clinico della sindrome ipertiroidea, anzi è possibile una completa indipendenza delle manifestazioni oculari e dermopatiche da quelle tiroidee

- **Oftalmopatia Basedowiana.** Le manifestazioni dell'oftalmopatia sono determinate dall'incremento del tessuto connettivo retrobulbare, in particolare per aumentato deposito di glicosaminoglicani prodotti dai fibroblasti [17].

Il processo interessa anche la muscolatura oculare, che presenta fenomeni di fibrosi.

Si determina quindi un aumento della pressione esercitata sulle strutture retrobulbari ed un difficoltoso drenaggio venoso: questo porta alla tipica protrusione del bulbo oculare, alla chemosi ed all'edema periorbitario, mentre le alterazioni muscolari possono provocare diplopia e retrazione palpebrale.

L'etiologia delle manifestazioni oculari rimane discussa: molti ricercatori hanno evidenziato la presenza di anticorpi diretti contro tessuti retroorbitari (fibroblasti, muscolatura) ma il loro ruolo non è chiarito dato che la loro produzione potrebbe essere espressione del danno strutturale [18].

Dati sperimentali indicano che IgG preparate da pazienti basedowiani sono in grado di stimolare la produzione di collagene da parte di fibroblasti umani [19]. I modelli etiopatogenetici della tireotossicosi basedowiana non trovano conferma sperimentale quando applicati all'oftalmopatia. Nessuna correlazione è stata verificata tra le manifestazioni oculari e l'espressione di aplotipi HLA indipendentemente dalla malattia tiroidea.

L'aumentata frequenza del gruppo sanguigno P, espresso anche sui fibroblasti, suggerisce una base genetica dell'oftalmopatia basedowiana [20].

- **Dermopatia o mixedema localizzato.** Alcuni pazienti con M. di Basedow presentano accumuli circoscritti di glicosaminoglicani nel tessuto sottocutaneo.

Le lesioni mixedematose sono più frequentemente localizzate a livello pretibiale.

La classificazione clinica di Carms, normalmente utilizzata, include tre tipologie di accumulo mixedematoso:

- 1) Dermopatia diffusa pretibiale con lesioni solide e non pigmentate.
- 2) Lesioni circoscritte, tuberose o nodulari.
- 3) Elefantiasi.

Anche altre regioni anatomiche possono essere interessate e frequentemente vi è un precedente traumatico nella storia del paziente.

Le lesioni sono tipicamente asintomatiche ma può comparire prurito e, molto più raramente, dolore e manifestazioni ulcerose [21].

Istologicamente si rileva infiltrazione sottocutanea di materiale metacromatico (mucinoso) [22, 23].

La cute può essere assottigliata ma è istologicamente normale.

Fisiopatologia

Le manifestazioni cliniche sono per la maggior parte riconducibili alle modificazioni metaboliche ed alla iperattività del sistema noradrenergico, causate dall'elevata concentrazione di ormoni tiroidei. L'aumentato consumo energetico determina un depauperamento delle riserve e l'aumentato consumo di O₂ un aumento di calore. Il metabolismo subisce una modificazione per una netta prevalenza dei processi catabolici.

A livello muscolare si verificano liberazione di creatina (eliminata con le urine) e processi atrofici. Analogamente a livello osseo la diminuzione della matrice proteica determina la mobilitazione del calcio con conseguente osteoporosi.

Il metabolismo glucidico è accelerato con diminuzione delle riserve epatiche di glicogeno. Si verifica inoltre una riduzione del colesterolo e dei trigliceridi.

Una serie di manifestazioni cliniche nell'ipertiroidismo, specie a livello cardiaco e neuromuscolare, sembrerebbero riconducibili ad una iperattività noradrenergica. In realtà la produzione di catecolamine non è aumentata; l'effetto degli ormoni tiroidei si estrinseca, infatti, aumentando il numero e forse la sensibilità dei recettori adrenergici con conseguente aumento della responsività tissutale alle catecolamine [24, 25].

Indagini in vitro

La diagnosi laboratoristica di Morbo di Graves è tradizionalmente basata sul test di funzionalità tiroidea che comprende la valutazione della concentrazione nel siero di tiroxina totale (T4) e libera (FT4), della triiodotironina totale (T3) e libera (FT3) e dell'ormone tireotropo (TSH). Recentemente mediante una metodica radiorecettoriale è stata introdotta la possibilità di dosare nel siero gli autoanticorpi anti recettore del TSH (Trab) ritenuti essere la causa di tireotossicosi nel Morbo di Graves.

Gli ormoni tiroidei tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) circolano entrambi nel siero in forma libera (FT4 e FT3) e in combinazione con le proteine del siero.

Le tre proteine leganti gli ormoni tiroidei sono la TBG (thyroxine binding globulin), la TBPA (thyroxine binding pre-albumin) e la HSA (albumin). Queste proteine trasportano la maggior parte degli ormoni tiroidei circolanti in quanto solo lo 0.03% di T4 e lo 0.4% di T3 sono in forma libera nel sangue. La funzione di tali proteine leganti l'ormone è quella di essere delle grandi riserve di ormone potenzialmente disponibile. Da tempo è accettato che solo le forme libere degli ormoni sono capaci di permeare le pareti capillari, entrare nelle cellule dei tessuti periferici e qui esercitare il loro effetto [26, 27]. Recentemente [28, 29] è stato scoperto che gli ormoni tiroidei liberi entrano nelle cellule bersaglio attraverso specifici meccanismi di trasporto localizzati sulla membrana citoplasmatica.

Il riconoscimento che solo le forme libere degli ormoni tiroidei sono biologicamente attive dentro le cellule ha portato ad accettare che la determinazione delle loro concentrazioni dovrebbe essere più attendibile per rivelare i parametri di funzionalità tiroidea rispetto a quella degli ormoni totali (T3 e T4).

Metodologie di misura degli ormoni tiroidei liberi: FT3 E FT4

Dialisi all'equilibrio. La dialisi all'equilibrio è un termine generico in quanto descrive metodi che separano gli ormoni tiroidei liberi dalle proteine trasportatrici. Questo permette la misura diretta degli

ormoni liberi senza interferire con le proteine di trasporto (Fig. 4).

Questi metodi vengono accettati come “metodi di riferimento”. Non sono comunque applicabili alla normale routine di laboratorio in quanto sono laboriosi e dispendiosi.

Immunodosaggio two-step. Questo metodo è simile alla dialisi all'equilibrio.

I campioni di siero sono prima incubati con anticorpi in fase solida (normalmente coated tubes) così che gli ormoni liberi si legano all'anticorpo in proporzione alla loro concentrazione (Fig. 5).

Il siero, contenente le proteine leganti, viene quindi allontanato dagli anticorpi in fase solida mediante lavaggio. I siti di legame non occupati vengono riempiti durante una seconda incubazione con T3 o T4 marcati in un ambiente libero dagli effetti delle proteine leganti. Il metodo offre dei vantaggi rispetto alla dialisi all'equilibrio e può essere applicato alla routine di laboratorio. Il metodo comunque rimane intrinsecamente inaccurato in quanto le due incubazioni separate e il lavaggio sono fonti di errore [30].

Immunodosaggio one-step con l'analogo del tracciante. Questo metodo illustrato in Fig. 6, sostituisce l'ormone marcato dell'immunodosaggio two-step con un analogo chimico marcato che non si fissa alle proteine leganti.

Questo è simile chimicamente all'ormone e lega gli anticorpi usati nel dosaggio. Dopo incubazione simultanea tra l'analogo marcato e

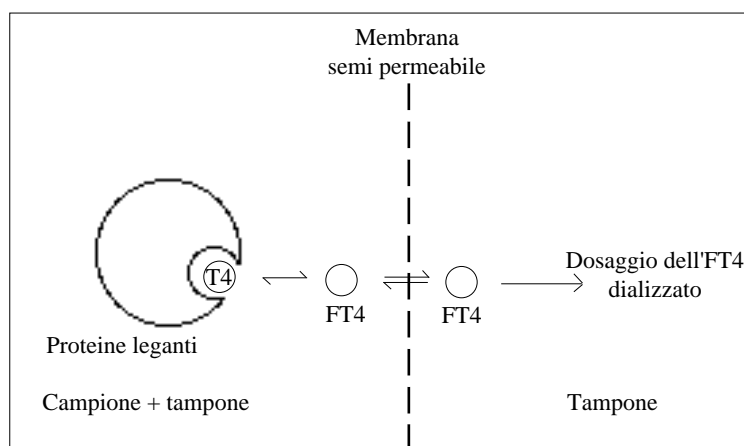


Figura 4. Schema della dialisi all'equilibrio.

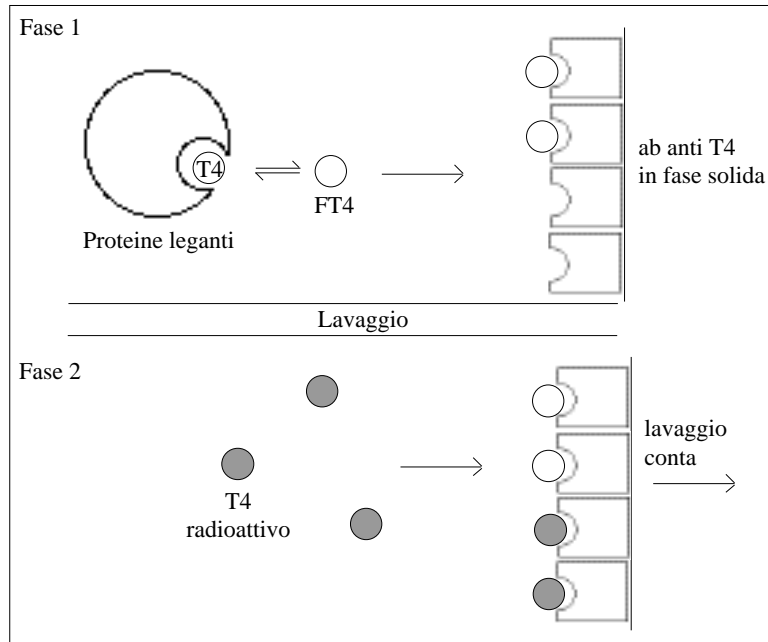


Figura 5. Schema dell'immunosaggio two-step.

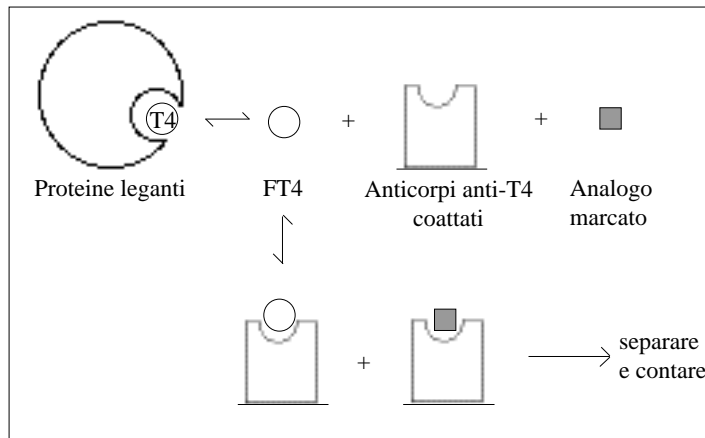


Figura 6. Schema dell'immunosaggio con l'analogo.

la frazione libera sierica si procede al lavaggio per allontanare le parti non legate.

Un importante aspetto di questo metodo è che tutti i reagenti sono presenti insieme in una singola incubazione.

Questo metodo ha comunque delle limitazioni [31] dovute sostanzialmente alla piccola ma importante affinità del tracciante per le proteine del siero (principalmente albumina).

Condizioni come l'ipertiroxinemia disalbuminemia familiare (FDH) in cui si trova dell'albumina anormale che lega fortemente l'analogo [32, 33], la presenza di acidi grassi non esterificati che spiazzano i ligandi naturali [34] e autoanticorpi leganti la iodotironina che si combinano con l'analogo [35], possono dare risultati aberranti.

Metodo dell'anticorpo marcato. Come nella tecnica dell'analogo del tracciante, questo metodo utilizza una procedura one-step in quanto i reagenti sono presenti in una singola incubazione (Fig. 7).

Il metodo dipende da due reagenti chiave.

Il primo è un anticorpo monoclonale marcato diretto contro l'FT4 o l'FT3.

Il secondo consiste in un antigene accoppiato a particelle magnetizzabili che si legano all'anticorpo monoclonale.

La quantificazione degli ormoni liberi avviene come in un dosaggio competitivo [36]; in questo caso la concentrazione dell'FT3 o dell'FT4 nel campione è inversamente proporzionale alla quantità di anticorpo marcato legato alle particelle magnetizzabili.

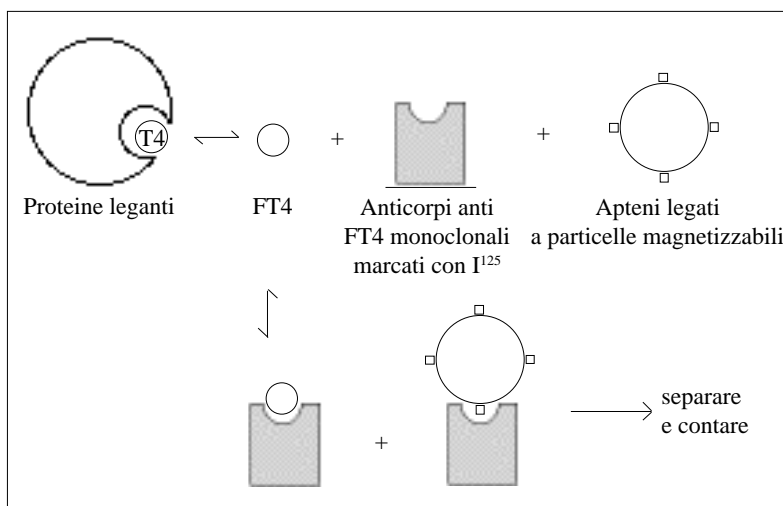


Figura 7. Schema dell'immunosaggio con l'anticorpo marcato.

Tale metodo è in uso nel nostro laboratorio radioimmunologico. La sensibilità di questa metodica è di 0.33 pg/ml per l'FT3 e di 0.05 ng/dl per l'FT4. La precisione intra-assay è inferiore al 5% sia per l'FT3 che per l'FT4, mentre la precisione inter-assay è inferiore al 10% per entrambi gli ormoni.

Metodologia di misura dell'ormone tireotropo (TSH)

Il metodo consiste in un dosaggio immunoradiometrico (IRMA) ad alta sensibilità che comunemente viene definito come un dosaggio a "sandwich". Il sistema utilizza un anticorpo monoclonale adeso ad un supporto inerte diretto contro la subunità alfa del TSH e anticorpi policlonali radioiodati diretti contro la subunità beta del TSH. Il campione che deve essere dosato viene incubato simultaneamente con gli anticorpi marcati in soluzione. Durante questa incubazione il TSH si lega all'anticorpo monoclonale immobilizzato mentre allo stesso tempo gli anticorpi marcati reagiscono con la sua subunità beta (Fig. 8).

Il tubo di reazione viene quindi lavato e la radioattività degli anticorpi marcati legati al TSH viene misurata in un gamma counter. La sensibilità di questa metodica è dell'ordine di 0.01 micro IU/ml. e permette di ben discriminare pazienti ipertiroidei dagli eutiroidei.

Determinazione degli autoanticorpi anti recettore del TSH (TRAb)

La metodica è simile a quella radioimmunologica (RIA) e a quella radioimmunometrica (IRMA). Viene definita radiorecettoriale in quanto la funzione legante specifica, svolta nel RIA e nell'IRMA dall'anticorpo è affidata al recettore (Fig. 9).

I recettori usati nel dosaggio sono di origine animale e vengono preparati attraverso la solubilizzazione di membrane tiroidee.

Questi recettori sono presenti ad una concentrazione molto bassa e su di essi competono il TSH radioiodato bovino e gli autoanticorpi umani per un limitato e costante numero di siti leganti.

I recettori vengono preincubati con i sieri da testare (standard e sconosciuti). Successivamente dopo l'aggiunta del TSH radio-iodato bovino l'insieme siero, TSH iodato, recettore del TSH, viene lasciato ad incubare.

La metodica si basa sulla competizione, per i recettori suini del TSH, tra autoanticorpi sierici e TSH radioiodati: all'aumentare degli autoanticorpi presenti nel siero diminuisce la quantità di TSH iodato che si lega al recettore del TSH.

Alla fine del periodo di incubazione la radioattività legata al recettore viene fatta precipitare mediante addizione di PEG (polietilglicol) e contata in un gamma counter.

Il dosaggio dei Trab è risultato positivo nei soggetti portatori di Morbo di Graves nel 90% dei pazienti non trattati.

Il test non discrimina l'attività biologica degli autoanticorpi in quanto è possibile trovare nel siero dei pazienti sia autoanticorpi stimolanti che bloccanti la secrezione degli ormoni tiroidei.

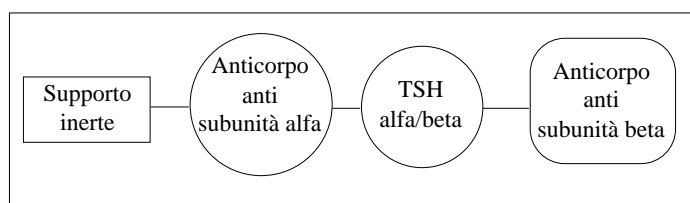


Figura 8. Dosaggio immunometrico del TSH.

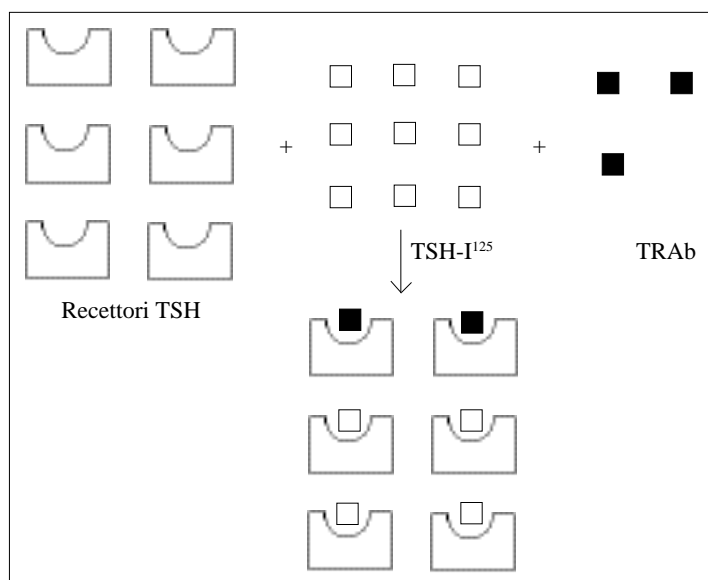


Figura 9. Schema del dosaggio dei TRAB.

Indagini in vivo

La valutazione della funzione captante tiroidea è indispensabile nella analisi fisiopatologia delle disfunzioni tiroidee, nella diagnosi di alcune forme di tireotossicosi, nel monitoraggio dell'attività funzionale del gozzo, nel calcolo della dose ai fini della terapia con radioiodio. La Medicina Nucleare si avvale a questo proposito dell'impiego di alcuni radionuclidi con caratteristiche fisiche e biologiche diverse.

Radionuclidi

Iodio-123. E' ideale per una valutazione in vivo e per l'imaging tiroidei.

L'emivita di 13 ore e l'assenza di emissione beta condizionano il suo basso carico dosimetrico alla ghiandola (Tab. I).

L'alto costo di produzione, ciclotrone dipendente e la difficoltà di approvvigionamento ne limitano fortemente l'uso nella routine clinica.

Iodio-131. L'elevata energia della radiazione gamma, l'emivita di 8 giorni, e la presenza di radiazione beta (Tab. I) sconsigliano l'impiego routinario di questo isotopo nell'imaging tiroideo mediante gamma camera comportando la somministrazione di dosi relativamente elevate alla tiroide. Esso è tuttavia ancora largamente utilizzato nei servizi di Medicina Nucleare per la valutazione della captazione tiroidea dato il basso costo e la facile disponibilità. E' comunque da bandire in campo pediatrico.

Tecnezio ^{99m}Tc . Lo ione pertecnato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) viene intrappolato dalla tiroide mediante la pompa degli ioduri senza però essere organificato.

L'energia dell'emissione gamma, la breve emivita fisica (6 ore) e la disponibilità a basso costo ne favoriscono l'impiego in Medicina Nucleare (Tab. I).

Radionuclide	T 1/2	Emissione Gamma (energia, Mev)	Dose alla Tiroide (rad/ μ Ci)	Attività Somministrata
^{123}I	13 h	0,159	0,013	100-200 μ Ci
^{124}I	4,2 gg	0,511	0,89	-
^{125}I	60 gg	0,035	0,79	-
^{131}I	8 gg	0,08-0,72	1,3	5-10 μ Ci (captaz.) 50 μ Ci (scanning)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h	0,14	0,0002	2000-5000 μ Ci (scanning) 500-1000 μ Ci (captaz.)

Tabella I. Radionuclidi usati per la valutazione in vivo della funzione tiroidea.

Test di captazione tiroidea con Radioiodio

La misura della captazione tiroidea del radioiodio consente una valutazione quantitativa dei processi di trapping e organificazione della funzione tiroidea. Le indicazioni cliniche sono le seguenti:

- confermare la presenza di ipertiroidismo;
- distinguere diverse forme di tireotossicosi (tiroidite silente vs morbo di Graves-Basedow);
- rivelare la presenza di autonomia funzionale;
- calcolare la dose di radioiodio necessaria per la radioterapia metabolica;
- rivelare difetti congeniti o acquisiti dell'ormonosintesi.

Il test si basa sulla somministrazione di una dose traccia di radioiodio seguita dalla misura, mediante gamma-camera o sonda a scintillazione, della percentuale di dose captata dalla ghiandola ad un dato intervallo di tempo. Il valore di captazione precoce (entro 30 min. dalla somministrazione) rispecchia il meccanismo di intrappolamento dello ioduro, mentre la captazione tra la 2^a e la 6^a ora riflette anche il processo di organificazione dello iodio. Se protratta oltre la 24^a ora da anche un'indicazione sulla secrezione del radioiodio dalla tiroide.

Nella maggior parte dei soggetti eutiroidei il valore massimo di captazione viene raggiunto tra le 24 e le 48 ore. Nei pazienti ipertiroidei, con rapido turnover dello iodio, il picco può essere più precoce. La dose somministrata in forma capsulare, è di 5-10 μCi se si usa lo Iodio-131 e di 100 μCi per lo Iodio-123. Ai conteggi provenienti dalla tiroide devono essere sottratti quelli di fondo ottenuti misurando la radiazione proveniente dalla coscia del paziente se si utilizza una sonda.

I valori di normalità del nostro laboratorio sono il 10-20% a 2 ore e il 30-40% a 24 ore della dose somministrata.

Numerosi fattori ambientali o legati a patologie o a trattamenti farmacologici possono influenzare la captazione tiroidea dello iodio. Alcuni di questi sono elencati in Tab. II.

<p>Cause di ipercaptazione</p> <ul style="list-style-type: none">- Ipertiroidismo- Ridotta introduzione di iodio con la dieta- Gravidanza (normale)- Mola idatiforme; coriocarcinoma- Fase di recupero di tiroidite subacuta- Periodo successivo ad una terapia soppressiva- Somministrazione di litio- Tiroidite cronica (con elevati valori di TSH)- Ipertiroidismo indotto dallo iodio (con TSH elevato)- Errori congeniti dell'ormonogenesi tiroidea (con TSH elevato) <p>Cause di ipocaptazione</p> <ul style="list-style-type: none">- Ipertiroidismo primario- Ipotiroidismo centrale- Somministrazione di ormone tiroideo- Tiroidite subacuta o silente in fase attiva- Tiroidite cronica (forme atrofiche)- Terapia radiante per tumori del capo o del collo- Malattia renale o scompenso cardiaco (ritenzione di iodio)- Eccesso di iodio introdotto con la dieta- Farmaci o altre sostanze contenenti iodio- Tionamidi (propiltiouracile, metimazolo); riduzione tardiva di captazione- Composti aromatici (sulfonamidi, acido-p-aminosalicilico)- Anioni monovalenti (perclorato, tiocianato)- Glucocorticoidi

Tabella II. Fattori che influenzano la captazione tiroidea di radioiodio.

Nel M. di Graves è generalmente più elevata la captazione precoce a causa del rapido turnover del pool dello iodio intraghiandolare. In questa forma la captazione a 24 ore può essere normale soprattutto nei pazienti anziani ed in quelli precedentemente trattati [37, 38, 39]. Nei primi può risultare normale anche la captazione della 6^a ora.

Captazione precoce del radioiodio o del pertecnetato

La valutazione della captazione radioiodio entro i primi 30 minuti dalla somministrazione e del ^{99m}Tc-pertecnetato a 20 minuti fornisce indicazioni riguardo il meccanismo di intrappolamento ghiandolare degli ioduri.

Il picco di captazione del Tco₄⁻ avviene 20, 30 minuti dopo la somministrazione. Il range di normalità è tra lo 0.5 % e il 4.5 % della dose iniettata. Gli ipotiroidi mostrano valori che possono sovrapporsi a quelli dei soggetti eutiroidei. I soggetti ipertiroidi in particolare i portatori di morbo di Graves-Basedow hanno solitamente un indice di captazione elevato. Come per il radioiodio anche la captazione del ^{99m}Tc è inibita dall'eccesso di iodio e dai farmaci come il perclorato che competono per il meccanismo di intrappolamento degli ioduri. Non è il caso dei comuni antitiroidei di sintesi quali il propiltiouracile, il metimazolo e il carbimazolo che non influiscono su questa tappa metabolica consentendo di valutare l'attività funzionale della tiroide senza sospendere la terapia [40].

Scintigrafia tiroidea

Essa consente al clinico di visualizzare la ghiandola tiroidea e di valutarne la posizione, la forma, le dimensioni e soprattutto la funzionalità.

I radiofarmaci comunemente impiegati sono gli stessi descritti a proposito dei test di captazione.

Il picco energetico gamma di 159 Kev fa dello iodio-123 un isotopo ideale per la rivelazione con apparecchiatura convenzionale, particolarmente con gamma camera. La dose somministrata per bocca è di circa 200 µCi.

La dose somministrata per la scintigrafia con ¹³¹I è di 50-100 µCi.

Il tecnezio pertecnetato viene somministrato endovena a dosi variabili tra 1 e 10 mCi. L'acquisizione inizia 15, 20 minuti dopo

l'iniezione; nelle forme di iperfunzionalità ghiandolare come il morbo di Graves può essere utile ai fini diagnostici eseguire una valutazione dinamica iniziale della fase vascolare.

La captazione fisiologica del TcO₄⁻ da parte delle ghiandole salivari può causare qualche problema di interpretazione; d'altro canto una ridotta captazione salivare costituisce un indice indiretto della iperfunzionalità tiroidea.

Test farmacologici

1) *Test di soppressione.* Viene impiegato per stabilire se pazienti con sintomi e segni dubbi di ipertiroidismo e con valori ormonali ai limiti superiori di normalità siano veramente ipertiroidei. Più comunemente viene utilizzato per valutare se un nodulo caldo è sotto il controllo ipofisario oppure se ne è svincolato (adenoma autonomo).

Il test di WERNER viene effettuato somministrando al paziente ormone tiroideo in quantità e per un tempo sufficienti (80 µg di T₃ al giorno per 10 giorni) ad inibire la normale funzionalità della ghiandola.

La riduzione della captazione è dell'ordine del 40-50%. Nei soggetti basedoviani in cui la funzionalità ghiandolare non è controllata dal feed-back ipofisario il test di Werner non provoca nessuna modificazione.

In presenza di adenoma autonomo la scintigrafia ripetuta mostra una maggior evidenza del nodulo rispetto al parenchima ghiandolare extranodulare la cui captazione è molto attenuata.

2) *Test di stimolazione con TSH esogeno.* Sarebbe indicato in presenza di nodulo caldo isolato. Si somministra TSH (100 U.I al giorno per tre giorni) così da stimolare il parenchima tiroideo normale che non capta il tracciante in condizioni basali in quanto soppresso dalla produzione in sovrabbondanza di ormoni tiroidei.

Attualmente non essendo più disponibile il preparato farmacologico il test è caduto in disuso.

3) *Test al Perclorato.* Il difetto congenito o acquisito dell'attività perossidasi è causa di gozzo o comunque di alterata produzione ormonale. In tale circostanza lo iodio intratiroideo rimane in abbondanza allo stato di ioduro senza venir organificato. Lo ione perclorato viene impiegato a dosi elevate (1 g) per spostare lo iodio che è rimasto in tiroide sotto forma di ioduro. Il test si considera positivo se si rileva un decremento dell'attività tiroidea superiore al 10 %.

Tecnica

Gamma-camera. L'imaging tiroideo può essere eseguito sia con un collimatore a fori paralleli che con un pinhole. Quest'ultimo consente di ingrandire l'immagine ghiandolare aumentandone la risoluzione, ma non fornisce una rappresentazione lineare dei tessuti posti a differenti profondità. Pertanto l'immagine scintigrafica non fornisce una rappresentazione reale delle varie strutture.

L'immagine statica viene normalmente acquisita in proiezione anteriore accumulando un minimo di 100000 conteggi se si impiega il TcO₄⁻ e di 30000-50000 conteggi con lo Iodio-131. La matrice utilizzata è solitamente di 128x128 pixels con zoom di 1.8. Nei casi di dubbia interpretazione sono utili proiezioni laterali e oblique. Il valore di captazione viene ottenuto rapportando i conteggi tiroidei, sottratti del fondo, alla dose iniettata misurata con gamma-camera prima dell'iniezione, nelle stesse condizioni geometriche.

L'area di fondo posta sotto il lobo inferiore della tiroide viene prima normalizzata per l'area della ROI tiroidea ottenuta con un metodo automatico di tresholding.

Il dato scintigrafico deve sempre essere accompagnato dall'esame clinico-palpatorio onde evitare errori grossolani di interpretazione.

La tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) fornisce immagini tomografiche tridimensionali della ghiandola. L'acquisizione viene fatta facendo ruotare la testa della gamma camera intorno al paziente con step angolari di 6 gradi per 180 gradi o 360 gradi. I dati memorizzati sono rielaborati tramite computer ottenendo proiezioni transassiali, coronali e oblique dell'organo. La statistica di conteggio e quindi la risoluzione spaziale ottenute sono superiori impiegando la tecnica planare, mentre la tomografia fornisce una miglior risoluzione di contrasto eliminando il contributo radioattivo che proviene dalle strutture adiacenti all'organo di interesse. In generale da un punto di vista clinico-diagnostico la SPECT non sembra migliorare i risultati ottenuti con la scintigrafia planare [41] è più precisa però nel calcolo dei volumi ghiandolari utilizzati nella determinazione della dose terapeutica di ¹³¹I da somministrare nel morbo di Graves e nel carcinoma tiroideo [42, 43].

Scanner Lineare. Esso consta di una sonda con cristallo di ioduro di sodio all'estremità della quale è montato un collimatore focalizzante.

La sonda si muove da destra verso sinistra, sopra il collo del paziente in corrispondenza della sede tiroidea, fornendo un'immagine a tratteggio in cui la densità del tratteggio è proporzionale alla frequenza di conteggio rilevata in quel punto. In uno studio di confronto tra scintigrafia con gamma camera e pinhole e scanner lineare in un pool di pazienti ipertiroidei la prima ha dimostrato una maggiore sensibilità (97% vs 69%), specificità (90% vs 86%) ed accuratezza (94% vs 77%) nella rivelazione di noduli freddi [44].

Morbo di Graves e scintigrafia tiroidea

Il morbo di Graves è una forma patologica determinata geneticamente, autoimmune [16]. Le cellule tiroidee sono stimulate da anticorpi antirecettori del TSH (TRAB) che causano una aumentata produzione degli ormoni tiroidei agendo su tutte le tappe metaboliche. L'ecografia mostra un quadro diffusamente ecopenico non distinguibile da quello della tiroidite di Hashimoto. A tuttora l'unico impiego della Risonanza magnetica nucleare è stato quello di valutare l'ispessimento dei muscoli oculari (oftalmopatia endocrina) accanto ad ecografia e TAC.

Il quadro scintigrafico ottenuto con gamma-camera mostra solitamente una ghiandola ingrandita, ipercaptante con distribuzione omogenea del radiofarmaco. La captazione delle ghiandole salivari è ridotta rispetto a quella tiroidea e non presenta problemi interpretativi.

Una variante, peraltro rara del morbo di Graves è la cosiddetta forma di Marine-Lenhart il cui quadro scintigrafico mostra un'area focale relativamente ipocaptante rispetto al rimanente parenchima.

La misura dell'intrappolamento tiroideo in fase precoce del radioiodio e del TcO₄- [45, 46] è stata proposta come parametro per monitorare l'attività funzionale della ghiandola durante la fase attiva e come fattore prognostico al fine di determinare l'incidenza di ricorrenza della malattia dopo trattamento con antitiroidei di sintesi e/o iodoterapia con ¹³¹I. Wilson e coll. [47], analizzando 49 pazienti con morbo di Graves studiati all'esordio e durante un anno di trattamento con carbimazolo e triiodotironina, hanno dimostrato che la captazione tiroidea del TcO₄- a 20 minuti avrebbe un basso valore predittivo per la ricorrenza di tireotossicosi sia in fase iniziale che durante il trattamento. L'83 % dei pazienti che al termine del

trattamento presentava una ricaduta aveva nello stesso periodo valori elevati di anticorpi antirecettori del TSH.

E' di recente introduzione la scintigrafia con Octreotide marcata con ^{111}In un analogo della somatostatina che viene impiegato per visualizzare le forme neoplastiche che espongono tali recettori. La captazione tiroidea di ^{111}In -Octreotide permane elevata nella maggior parte dei pz con morbo di Graves anche dopo trattamento con metimazolo mentre è nulla in coloro che diventano ipotiroidei dopo terapia con ^{131}I . In presenza di oftalmopatia si rileva una ipercaptazione a livello delle orbite dopo 4 e 24 ore dalla iniezione del radiofarmaco. In questo caso è consigliata la SPECT. L'utilità di questo radiofarmaco nell'indagine del M. di Graves è ancora da stabilire. La metodica potrebbe essere utile per selezionare i pz oftalmopatici sensibili al trattamento con Octreotide e/o con agenti immunosoppressori [48].

Contributo delle metodiche radio-nuclidiche alla diagnosi differenziale dell'ipertiroidismo

Nei casi più tipici e conclamati la diagnosi di morbo di Graves-Basedow può essere già evidente al semplice esame clinico e richiede semplicemente una determinazione di FT3, FT4 e TSH per una conferma.

Anche in questi casi tuttavia la valutazione della funzione captante e della scintigrafia è utile come riferimento per il follow-up ed è irrinunciabile se tra le opzioni terapeutiche vi è quella radiometabolica.

Vi è poi tutta una gamma di sindromi ipertireosiche, clinicamente più sfumate, che pongono problemi di diagnosi differenziale per i quali le metodiche medico-nucleari in vivo e in vitro possono essere risolutive.

Il comportamento della captazione tiroidea, sia con il test precoce con il ^{99m}Tc , sia con la misura del radioiodio a 6 e 24 ore, consente di distinguere due gruppi di ipertiroidismi: 1) con ipercaptazione; 2) con ipocaptazione.

Nel primo gruppo (Tabella III) gli *ipertiroidismi da eccesso di TSH* potranno presentare quadri scintigrafici e indici di captazione non dissimili da quelli caratteristici del morbo di Graves-Basedow dal quale si distinguono per il dato peculiare dell'aumento del TSH.

La scintigrafia risulta invece estremamente utile nella diagnosi differenziale tra *morbo di Graves-Basedow* e *morbo di Plummer*. Quest'ultimo è infatti caratterizzato dalla presenza di uno o multipli noduli caldi autonomi (Fig. 10), mentre nel primo la captazione appare aumentata in maniera diffusa e solitamente uniforme su tutto l'ambito (Fig. 11).

Di regola nel morbo di Graves si ha una iperplasia diffusa dello stroma, ma talora si possono sviluppare delle nodularità che rendono difficile la diagnosi differenziale puramente clinica rispetto al morbo di Plummer. L'immagine scintigrafica può essere quindi determinante essendo i noduli iperplastici isocaptanti con il restante parenchima. Alcuni Autori distinguono due varietà di gozzo multinodulare tossico: uno dovuto a parziale autonomizzazione focale del parenchima funzionante in un gozzo multinodulare

Causa	Meccanismo	Reperto scintigrafico
Morbo di Graves-Basedow	Stimolazione autoimmune.	Ipercaptazione diffusa generalmente omogenea.
Gozzo multinodulare (G.M.N.) tossico:		
a) Graves in G.M.N.	Stimolazione da TRAb.	Ipercaptazione disomogenea (assenza di parenchima inibito)
b) G.M.N. con noduli autonomi (m. di Plummer)	Progressiva autonomizzazione.	Ipercaptazione plurifocale (commistione di noduli caldi con parenchima inibito).
Nodulo tossico	Adenoma autonomo iperfunzionante.	Ipercaptazione nodulare con inibizione parenchima extra-nodulare.
Eccesso di TSH	a) Adenoma ipofisario tireotrop. b) Resistenza ipofisaria a T3 e T4.	Ipercaptazione diffusa generalmente omogenea.

Tabella III. Scint. tiroidea: quadri associati a ipertiroidismo; a) con ipercaptazione del tracciante.



Figura 10. Morbo di Plummer: noduli funzionanti autonomi a carico del lobo destro; ormoni tiroidei nella norma, TSH inibito (ipertiroidismo subclinico) ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).

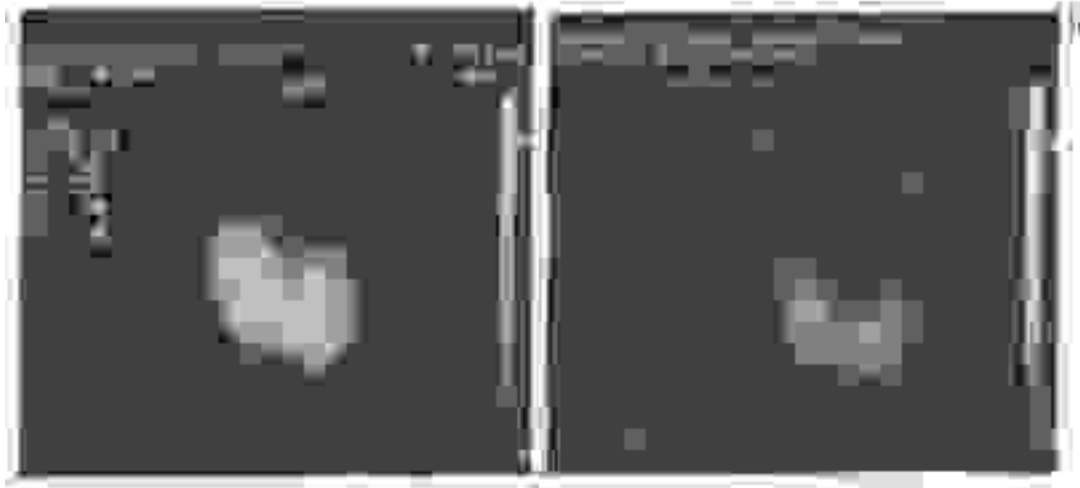


Figura 11. Iperplasia e ipercaptazione tiroidea diffusa in paziente con morbo di Graves-Basedow (a). In (b) un quadro scintigrafico normale di raffronto ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).

eutiroideo con inibizione del restante parenchima (morbo di Plummer); l'altro dovuto all'instaurarsi di un processo di iperstimolazione autoimmune da TRAb in un gozzo multinodulare (morbo di Graves-Basedow in gozzo multinodulare). Le due condizioni possono essere identificate mediante test scintigrafici idonei a dimostrare la presenza di parenchima TSH-dipendente nel caso del morbo di Plummer o la sua assenza nel caso del morbo di Graves-Basedow (Figg. 12, 13).

Il morbo di Graves-Basedow può insorgere anche in una tiroide contenente un nodulo solitario scintigraficamente "freddo" che può avere varia origine e che dovrebbe essere indagato mediante aspirazione con ago sottile.

Raramente si può riscontrare la presenza di un nodulo relativamente freddo costituito in realtà da parenchima ghiandolare non partecipe del processo di iperstimolazione autoimmune, e quindi funzionalmente inibito per feed-back ipofisario negativo (*sindrome di Marine-Lenhart*). Il quadro si rende manifesto quando il controllo terapeutico dell'iperfunzione patologica ripristina la funzione captante normale del nodulo [49].

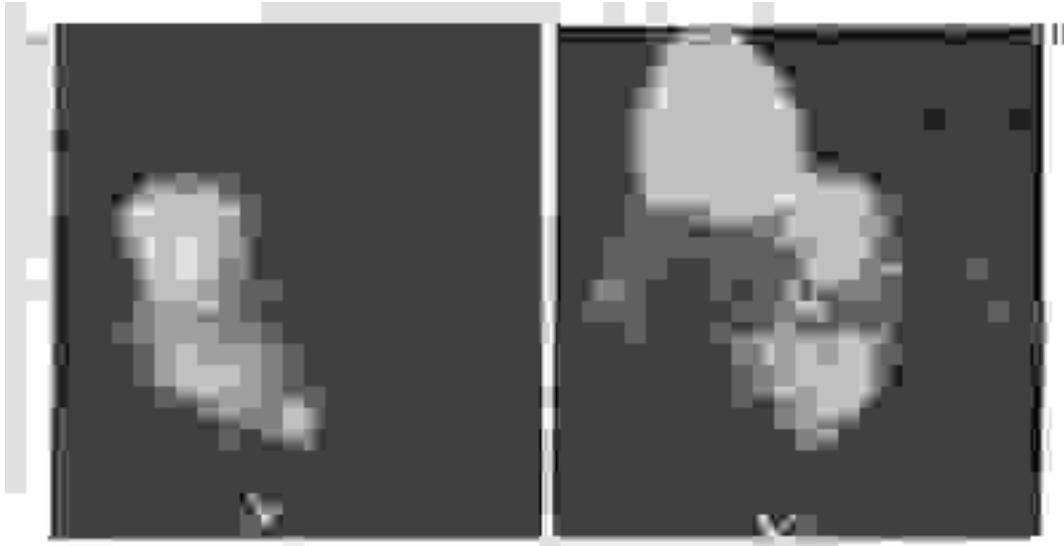


Figura 12. Gozzo multinodulare tossico (morbo di Plummer) (a). Al controllo scintigrafico eseguito dopo qualche mese dalla terapia con radioiodio (b) si osserva un ripristino dell'attività captante nel parenchima in precedenza inibito e scomparsa dei noduli autonomi precedentemente "caldi" (^{131}I).

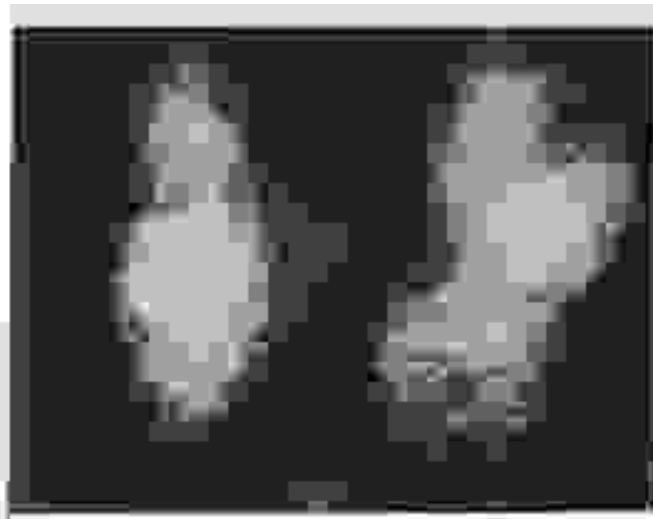


Figura 13. Morbo di Graves-Basedow insorto in gozzo multinodulare in precedenza eutiroidico. Dopo stimolazione con TSH il quadro è rimasto invariato dimostrando l'assenza di parenchima inibito (^{131}I).

La sindrome di Marine-Lenhart si manifesta nel 3-4 % dei pazienti con morbo di Graves.

In caso di visualizzazione di un solo lobo iperplastico e ipercaptante può sorgere il dubbio tra una diagnosi di lobo unico iperfunzionante e quella di un adenoma iperfunzionante a configurazione simil lobare con totale inibizione del restante parenchima ghiandolare (Fig. 14).

Il dubbio può essere generalmente risolto da un ecografia. Talora può essere necessario ricorrere a una scintigrafia con test farmacologico. Non essendovi attualmente la disponibilità di TSH iniettabile si può provare a ripetere la scintigrafia dopo un breve ciclo di tireostatici, sufficiente a ridurre l'inibizione della secrezione tireotropinica.

La conferma diagnostica di un adenoma funzionante autonomo con scarsa inibizione del parenchima extranodulare può essere facilmente ottenuta con il classico Test di soppressione con T3 (Test di Werner) (Figg. 15,16).

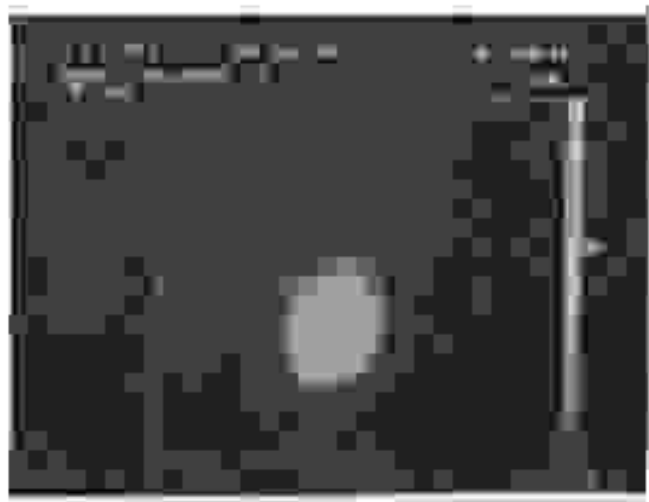


Figura 14. Tireotossicosi in soggetto con morbo di Graves-Basedow insorto in lobo unico congenito. La diagnosi differenziale con un adenoma tossico occupante tutto un lobo e inibente totalmente l'altro lobo si basa sull'assenza di parenchima inibito dimostrabile con ecografia e con eventuali prove farmacologiche associate alla scintigrafia ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).

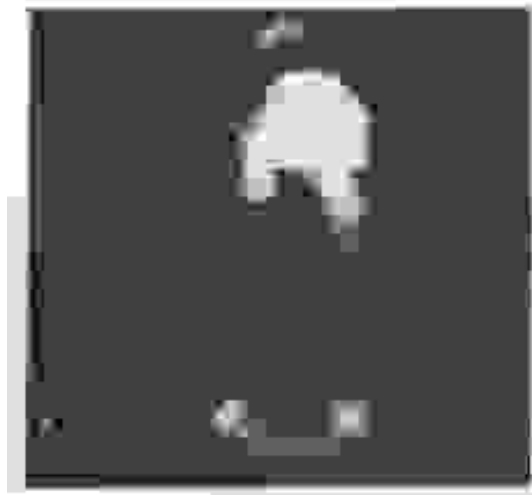


Figura 15. Voluminoso adenoma funzionante autonomo senza inibizione del parenchima extranodulare. L'autonomia dell'adenoma può essere dimostrata con una prova di soppressione (Test di Werner) ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).



Figura 16. Adenoma funzionante autonomo. Dopo il Test di Werner si nota la totale soppressione della captazione del parenchima extranodulare, con persistenza solo nel nodulo (^{131}I).

Quando la scintigrafia basale con ^{99m}Tc dimostra la visualizzazione esclusiva di un nodulo palpabile, la diagnosi di adenoma iperfunzionante autonomo con totale inibizione del parenchima extranodulare può considerarsi praticamente sicura in presenza di un TSH drasticamente inibito, mentre richiede un'ulteriore indagine con radioiodio in caso di TSH normale per escludere l'ipotesi di nodulo dotato di funzione captante, ma privo di funzione organificante.

Nel secondo gruppo (Tabella IV) la *tiroidite subacuta di De Quervain* rappresenta un problema diagnostico relativamente frequente che può venire risolto agevolmente con la scintigrafia (Fig. 17a).

Questa infatti dimostra nella fase ipertireosica una drastica riduzione della captazione che permette di escludere gli ipertiroidismi del primo gruppo, mentre la distinzione con una *tiroidite silente* si pone su base clinica. La grave riduzione della funzione captante deriva principalmente dal feed-back negativo dovuto al rilascio di T3 e T4 preformati da parte delle cellule alterate dalla flogosi con conseguente inibizione della secrezione tireotropinica e anche dalla compromissione funzionale intrinseca delle stesse cellule danneggiate.

Causa	Meccanismo
Tiroidite subacuta (De Quervain) e tiroidite silente.	Lesione cellule follicolari con rilascio di T3 e T4 + conseguente inibizione TSH.
Da eccesso di iodio.	Aumento del pool degli ioduri con conseguente diluizione del tracciante. Effetto farmacologico inibente dello iodio.
Da somministrazione di ormone tiroideo.	} → Inibizione del TSH.
Da produzione ectopica di ormone tiroideo (es. struma ovarii).	

Tabella IV. Scint. tiroidea: quadri associati a ipertiroidismo; b) con captazione ridotta o assente.

La scintigrafia e il test di captazione, preferibilmente con radioiodio, sono utili anche nel follow-up della tiroidite subacuta e della silente per controllare il ripristino totale della funzione di ormonosintesi in concomitanza con la guarigione della flogosi (Fig. 17b).

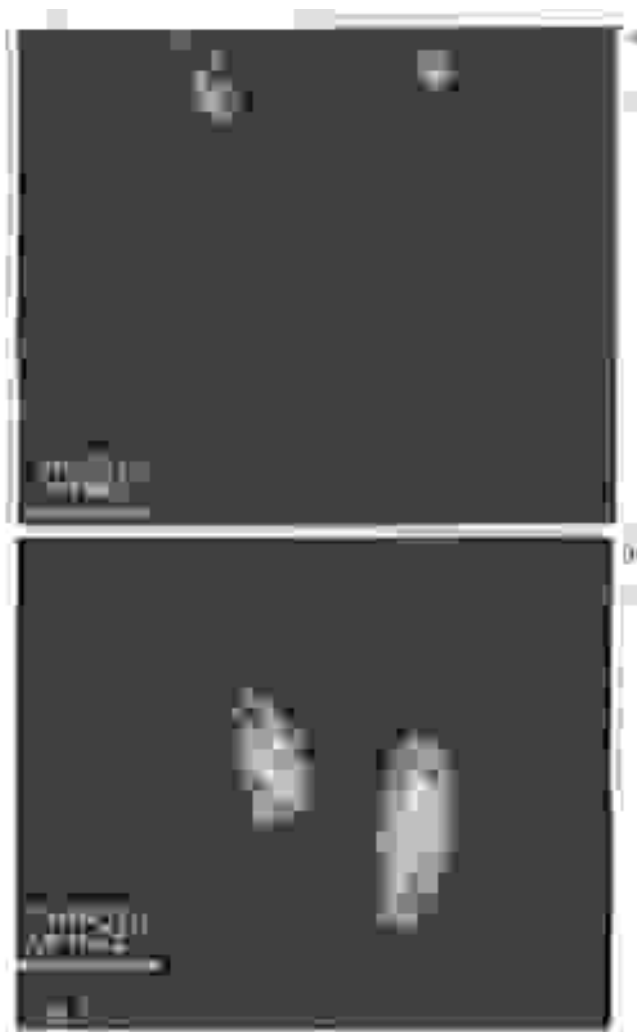


Figura 17. Assenza quasi completa della captazione tiroidea (ben visibili le ghiandole salivari sottomandibolari) in tiroidite di De Quervain con quadro clinico-ormonale di ipertiroidismo (a). Nel controllo scintigrafico eseguito 3 mesi dopo si osserva il ripristino della captazione con una residua area “fredda” al polo caudale del lobo destro (b) ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).

Il sovraccarico ormonale extratiroideo deriva più comunemente da assunzione di farmaci contenenti ormoni tiroidei talora avvenuta all'insaputa del medico curante nel corso di terapie dimagranti più o meno empiriche (*ipertireosi factitia*). L'aumento della concentrazione ematica degli ormoni tiroidei frena la secrezione di TSH e conseguentemente riduce la captazione tiroidea del radioiodio e del radiotecnecio configurando un quadro laboratoristico non dissimile da quello di una tiroidite silente o subacuta, anche se la riduzione della captazione è più drastica in queste due ultime condizioni. Il dato clinico-anamnestico in questi casi diventa decisivo.

La presenza di *struma ovarico* è una causa estremamente rara di tireotossicosi. Teoricamente la diagnosi dovrebbe essere posta con un esame scintigrafico con radioiodio che dimostra un accumulo in sede ectopica (teratoma ovarico contenente tessuto tiroideo iperfunzionante autonomo) con riduzione concomitante della captazione tiroidea dovuta a feed-back ipofisario. In pratica le segnalazioni di diagnosi scintigrafica di struma ovarico tireotossico sono state molto rare [50, 51].

Il sovraccarico di iodio può avere origine da alimenti, da farmaci, da mezzi di contrasto radiologici. Tra i farmaci un particolare rilievo assume l'amiodarone, un derivato benzofuranico contenente 75 mg di iodio per ogni tavoletta da 200 mg (dose media giornaliera 300 mg), largamente usato per il trattamento a lungo termine delle aritmie.

L'*ipertiroidismo da amiodarone* si osserva in circa il 10 % dei pazienti trattati che risiedono in aree con deficit di iodio, mentre è raro nelle aree dove l'apporto iodico è adeguato. In queste ultime aree il disturbo più frequentemente indotto dal sovraccarico di iodio è l'*ipotiroidismo*.

L'*ipertiroidismo da iodio* può manifestarsi più facilmente in pazienti con gozzo da carenza iodica o in genere in pazienti con gozzo multinodulare residenti in aree con deficit di iodio, o ancora in pazienti con morbo di Graves in remissione indotta dalla terapia con tireostatici.

La captazione tiroidea in tutti questi pazienti è generalmente drasticamente ridotta salvo in caso di recidiva di morbo di Graves dove può essere solo lievemente ridotta.

La diagnosi va posta con cautela perché un moderato aumento della T4 e una diminuzione del TSH si possono avere per effetto dell'amiodarone anche in pazienti eutiroidei. Il dato più significativo è l'aumento di FT3 unito alla riduzione del TSH.

A seguito della cessazione del trattamento, obbligatoria in caso di ipertiroidismo, la graduale ripresa della funzione captante tiroidea sta a dimostrare l'esaurimento dei depositi del farmaco, cosa che può richiedere anche alcuni mesi. Il ripristino della captazione tiroidea consente di meglio definire, mediante esame scintigrafico, il tipo di ipertiroidismo provocato dallo iodio (gozzo multinodulare tossico, morbo di Graves recidivante) e di impostare conseguentemente un razionale approccio terapeutico, quando la semplice cessazione del trattamento con amiodarone non è sufficiente a far regredire l'ipertiroidismo.

Bibliografia

- 1) Robbins, Cotran, Kumar: Le basi patologiche delle malattie. Piccin Ed. 1987, pagg.1472-1475.
- 2) Cantalamessa L., Catania A.: Malattie della Tiroide in: Rugarli C. Manuale di Medicina Interna Sistemica. Masson Ed. Milano 1988, pagg.834-841.
- 3) Bottazzo G.F., Pujol-Borrel R., Hanafusa T.: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet, 1983; 2:1115.
- 4) Nadir R. Farid: Genetic factors in thyroid disease in: L.E. Braverman, R.D. Utiger The thyroid J.B.Lippincott Company 1991, pagg.588-602.
- 5) Pinchera A., Mariotti S., Vitti P. et al.: Thyroid autoantigens and their relevance in the pathogenesis of thyroid autoimmunity. Biochemie, 1989; 71:237-245.
- 6) Maxwell Mckenzie J., Margita Zakarija A.: Antibodies in autoimmune thyroid disease in: L.E. Braverman, R.D. Utiger The thyroid J.B. Lippincott Company 1991, pagg.506-524.
- 7) Adams D.D., Purves H.D.: Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc Univ Otago Med Sch, 1956; 34:11-14.
- 8) Davies T., Yeo P., Evered DC. et al.: Value of thyroid stimulation antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in graves' disease. Lancet, 1977; 10:1181-1182.
- 9) Kamijo K., Kato T.,Kawasaky K. et al.: Retrospective and prospective studies on the usefulness of the period of time from the euthyroid state to the normalization of TBII and TSAB as a predictor of remission in basedow's patients. Exp. Clin. Endocrinol, 1991; 97: 312-315.

- 10) Kasagi K., Konishi J., Arai K. et al.: A sensitive and practice assay for thyroid-stimulating antibodies using crude Ig fractions precipitated with polyethylene glycole. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988; 62: 855-862.
- 11) Konishi J., Iida Y., Endo K. et al.: Inhibition of thyrotropin induced adenosine 3'-5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary mixedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983; 57: 544-549.
- 12) McKenzie JM.: Humoral factors in the pathogenesis of graves' disease. *Physiol Rev.*, 1968; 48: 252-256.
- 13) Tamai H., Kumagai LF, Nagataki S.: Immunogenetics of Graves' disease in: McGregor AM.(ed) *Immunology of endocrine disease*. Lancaster, UK: MTP Press 1986 pagg.123-128.
- 14) Fletcher J., Franklin JA, McLachlan SM et al.: HLA Class II DNA genocytes in graves' disease: clues to inheritance of the hla-linked component of susceptibility. *Clin Endocrinol.*, 1988; 29: 539-546.
- 15) Wolf M., Misaki T., Bech K. et al.: Immunoglobulins of patient recovering from yersinia enterocolitica infections exhibit graves' like activity in human thyroid membranes. *Clin. Res.*, 1988; 36: 556-564.
- 16) Woeber K. Graves' disease: general consideration in: Ingbar SH, Braverman LE (eds) *Werners' the thyroid: a fundamental and clinical text* 5th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott 1987, pag.982.
- 17) Kendall-Taylor P., Jones D., Weightman D. et al.: The diagnostic value of antibody tests in Graves' opthalmopathy in: Pickardt CR.(ed) *Graves' opthalmopathy* Basel Karger 1989; pagg.51-57.
- 18) Gorman C.: Opthalmopathy of graves' disease. *N Engl J Med.*, 1983; 308: 453-458.
- 19) Jacobson D.H., Gorman C.: Endocrine opthalmopathy: current ideas concerning etiology pathogenesis and treatment *Endocr Rev.*, 1984; 5: 200-206.

- 20) Feldon SE, Muramatsu S.,Weiner JM.: Clinical classification of graves' opthalmopathy: identification of risk factor for optic neuropathy. Arch.Ophtalmol., 1984; 102: 1469-1474,.
- 21) Tao TW, Leu SL, Kriss J.P.: Biological activity of autoantibodies associated with graves'dermopathy . J Clin Endocrinol Metab., 1989; 69: 90.
- 22) Dore SE.: Cutaneous affections occurring in the course of graves'disease. Br J Dermatol., 1900; 12: 353 .
- 23) Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, Philipson L, Refetoff S.: Regulation of glucosaminoglycans synthesis by thyroid hormone in vitro.Clin Investig., 1982; 70: 1066 .
- 24) Bilezikian JP, Loeb JN.: The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on and adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. Endocr Rev., 1983; 4: 378.
- 25) Brodie BB, Davies JJ, Hynie S, et al.: Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems.Pharmacol Rev., 1966; 18: 273.
- 26) Robbins J.,Rall J.E.: The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids.Recent progress in hormone research 1957; 13: 161-208.
- 27) Robbinbs J.,Rall J.E.: Proteins associated with the Thyroid Hormones. Physiol.revs.1960; 40: 415-489.
- 28) Docter R.,Krenning E.R.P.: Role of cellular transport systems in the regulation of thyroid bioactivity. The tyroid gland Ed. Greer, Raven Press ltd, New York 1990; 7:2 33-254.
- 29) Krenning E.P.,Dochter R.,Visser T.J.,Henneman G.: Transport of thyroid hormone into hepatocytes in hepatic transport in organic substances. ed. e. petzinger r.k.h.kinne, h.sies, springer verlag.berlin heidelberg 1989; 390-402.
- 30) Hintze G.,Briehl E.,Jaworek D.,Kunst A.Kobberling J.: Evaluation of a new enzyme immuno assay system for free thyroxine (enzymun-test FT4). J. Clin. Chem. 1990; 28:427-433.

- 31) Liewendahl K.: Assessment of thyroid status by laboratory methods: development and perspectives. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990; 50 Suppl.201; 83-92.
- 32) Henneman G., Docter R., Krenning E.P., Bos G., Otten M., Vissier T.J.: Raised total thyroxine and free thyroxine index but normal free thyroxine. *Lancet*, 1979; 1: 639.
- 33) Stockigt J.R., De Garis M., Barlow J.W.: Unbound analogue methods for free T4: a note of caution. *New England Journal of Medicine*, 1982;307(2):126.
- 34) Liewendahl K., Tikanoja S., Mahonen H. et al: Concentration of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other non-thyroidal illnesses: role of free fatty acids. *Clin. Chem.*, 1987; 33:1382-6.
- 35) Beck-Peccoz P., Romelli P.B., Cattaneo M.G., Faglia G., White E.L., Barlow J.W., Stockigt J.R.: Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine binding autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. And Metab.*, 1984; 58:736-9.
- 36) Miles L.E.M., Hales C.N.: *Nature*, 1968; 219:186-9.
- 37) Barakat RM, Ingbar SH: The effect of acute iodide depletion on thyroid in man. *J Clin Invest* 1965; 44: 1117.
- 38) Dos Remedios LV, Weber PM, Jasko IA.: Thyroid scintigraphy in 1000 patients: rational use of ^{99m}Tc and ^{131}I compounds. *J Nucl Med* 1971; 12: 673.
- 39) Higashi T, Ito K, Nishikawa Y, et al.: Imaging in the evaluation of thyroid malignancy. *Nucl Med* 1988; 13: 792.
- 40) Allard JC, Lee VW, Franklin P.: Thyroid uptake of gallium in Graves' disease. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 663.
- 41) Chen JJS, LaFrance ND, Allo MD, Cooper DS, Ladenson PW.: Single photon emission computed tomography of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1240

- 42) Chen JJS, LaFrance ND, Rippin R, Allo MD, Wagner HN Jr.: Iodine-123 SPECT of the thyroid in multinodular goiter. *J Nucl Med* 1988; 29: 110.
- 43) Webb S, Flower MA, Ott RJ, et al.: Single photon emission computed tomography imaging and volume estimation of the thyroid fan-beam geometry. *Br J Radiol* 1986; 59: 951.
- 44) Sostre S, Ashare AB, Quinones JD, Schieve JB, Zimmerman JM.: Thyroid scintigraphy: pinhole images versus rectilinear scans. *Radiology* 1978; 129: 759.
- 45) Alexander WD, McLarty DG, Robertson J, et al.: Prediction of the long term results of antithyroid drug therapy for thrototoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 540-543.
- 46) Shimmins J, Alexander WD, McLarty DC et al.: ^{99m}Tc pertechnetate for measuring thyroid suppressibility. *J Nucl Med* 1971; 12: 51-54.
- 47) Wilson R, McKillop JH, Pearson DWM et al.: Relapse of Graves' disease after medical therapy: predictive value of thyroidal Tc99m uptake and serum thyroid stimulating hormone receptor antibody levels. *J Nucl Med* 1985; 26: 1024-1028.
- 48) Chang TC, Kao SCS, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and myxoedema. *Br Med. J* 1992;304:158.
- 49) Chandramouly B, Mann D et al.: Marine-Lenhart syndrome Graves' disease with poorly functioning nodules. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 905-906.
- 50) Brown WW, Shetty KR, Rosenfeld PS.: Hyperthyroidism due to struma ovarii: demonstrated by radioiodine scan. *Acta Endocrinol* 1973; 73: 266.
- 51) March DE, Desai AG, Park CH et al.: Stuma ovarii: hypertiroidism in a postmenopausal woman. *J Nucl Med* 1988; 84: 10.

Indice

Editoriale.....	pag.	3
Introduzione.....	»	5
Epidemiologia	»	5
Etiopatogenesi	»	5
Fisiopatologia	»	11
Indagini in vitro	»	12
Metodologia di misura degli ormoni tiroidei liberi:		
FT3, FT4	»	12
Metodologia di misura dell'ormone tireotropo (TSH)	»	16
Determinazione degli autoanticorpi anti recettore del		
TSH (TRAb)	»	16
Indagini in vivo.....	»	18
Radionuclidi.....	»	18
Test di captazione tiroidea con Radioiodio.....	»	19
Captazione precoce del radioiodio o del pertecnetato	»	21
Scintigrafia tiroidea.....	»	21
Test farmacologici	»	22
Tecnica	»	23
Morbo di Graves e scintigrafia tiroidea	»	24
Contributo delle metodiche radionuclidiche alla diagnosi		
differenziale dell'ipertiroidismo.....	»	26
Bibliografia	»	36
Indice	»	41

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'obesità*. 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.
14. Facchinetti F., Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86.
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. . Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 11, numero 83

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater



Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu
Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Editore

Medical Systems S.p.A.



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);

Telex 270310 Ideal I.

Telefax (010) 809737- 809070.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-
Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Kaleidoscope - Engl. Ed.,- Pandora,
Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine
and Hygiene.

Stampa

ALGRAPHY S.n.C.

Passo Ponte Carrega, 62 R

Tel. 010 866272 - Fax 0108358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Novembre 1993

Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

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.

Associata all'USPI

Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

"L'ECO DELLA STAMPA"

Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6
DPR 627/78)