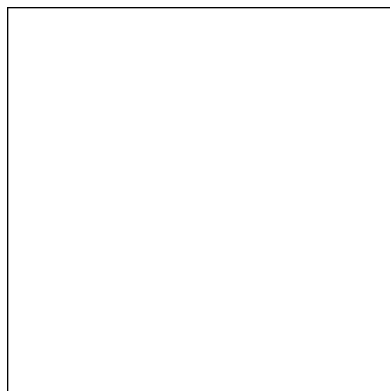


ISSN 0394 3291

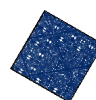
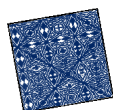
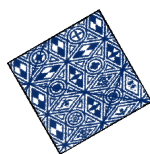
# Caleidoscopio

*Italiano*

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20b legge 662/96 - n°120 - Marzo 1998 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Serie Mosaici Romani



**National Academy of  
Clinical Biochemistry**

**Linee guida per il laboratorio**

**Il supporto del laboratorio  
per la diagnosi ed il  
monitoraggio delle  
malattie della tiroide**

**120**

**Direttore Responsabile  
Sergio Rassu**

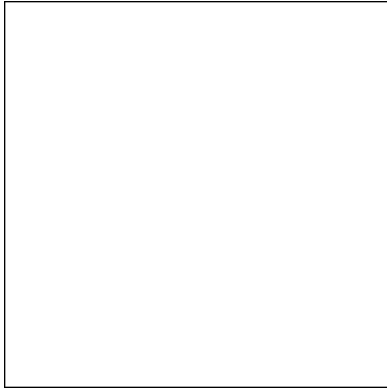
---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1998



# Caleidoscopio

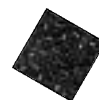
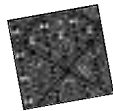
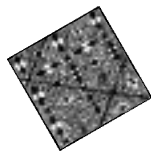
*Italiano*



**National Academy of  
Clinical Biochemistry**

**Linee guida per il laboratorio**

**Il supporto del laboratorio  
per la diagnosi ed il  
monitoraggio delle  
malattie della tiroide**



**120**

**Direttore Responsabile  
Sergio Rassu**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1998

## 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 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:

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

## **Ringraziamenti**

Noi siamo estramente riconoscenti ai colleghi, di seguito elencati, che hanno contribuito al manoscritto originale sul quale è basata questa monografia:

**Lewis E. Braverman, M.D.**

*Departments of Medicine and Nuclear Medicine  
University of Massachusetts Medical Center; Worcester, MA*

**Ulla Feldt-Rasmussen, M.D.**

*Department of Medicine, National University Hospital, Copenhagen, Denmark*

**Delbert A. Fisher, M.D.**

*Corning Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA*

**Joseph H. Keffer, M.D.**

*Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas TX*

**George G. Klee, M.D., Ph.D.**

*Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN*

**Paul W. Landerson, M.D.**

*Division of Endocrinology and Metabolism,  
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD*

**Jerald C. Nelson, M.D.**

*Department of Medicine and Pathology, Loma Linda University,  
Loma Linda CA; and Corning Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA*

**E. Chester Ridgway, M.D.**

*Divisions of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, University of Colorado,  
Denver, CO*

**Carole A. Spencer, M.T., Ph.D.**

*Department of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA*

**Jan R. Stockigt, M.D.**

*Department of Medicine, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia*

**Leonard Wartofsky, M.D.**

*Department of Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC*

**GENERAL SERIES EDITOR:**

**Laurence A. Kaplan, Ph.D., F.A.C.B.**

*Department of Pathology, New York University Bellevue Hospital; New York, NY*

**THYROID MONOGRAPH EDITOR:**

**Clark T. Sawin, M.D.**

*Endocrine-Diabetes Section, Boston VA Medical Center; Boston, MA*

**GUIDELINES COMMITTEE:**

**CO-CHAIRS:**

**Laurence M. Demers, Ph.D., F.A.C.B.**

*Department of Pathology, Milton S. Hershey Medical Center; Hershey, PA*

**David B. Endres, Ph.D., F.A.C.B.**

*Department of Pathology, University of Southern California; Los Angeles CA*

**COMMITTEE:**

**George G. Klee, M.D., Ph.D.**

**Carole A. Spencer, M.T., Ph.D.**

**Jerald C. Nelson, M.D.**

**Jan R. Stockigt, M.D.**

**Clark T. Sawin, M.D.**

La preparazione di questa monografia è stata possibile grazie ai suggerimenti dei membri del comitato per le linee guida citati precedentemente, gli esperti dei vari settori che hanno fatto avere i manoscritti per i vari capitoli, ed i numerosi revisori. Coloro che hanno inviato i manoscritti li hanno presentati anche al meeting NACD tenutosi ad Anaheim in California il 14 e 15 Luglio 1995. I manoscritti completi sono stati pubblicati su *Clinical Chemistry* 1996; 42: 119-192. La lista dei revisori e dei partecipanti è riportata alla fine di questa monografia.

Il contenuto di questa monografia riflette le opinioni degli editori, dei revisori, e dei partecipanti alla conferenza e non rappresenta la posizione ufficiale della National Academy o di una qualche società sponsor. Questa monografia dovrebbe aiutare ciascuno a creare le proprie linee guida. La National Academy è l'organo ufficiale dell'American Association of Clinical Chemistry.

©1996 National Academy of Clinical Biochemistry.

Siamo estremamente riconoscenti alla National Academy of Clinical Biochemistry per aver autorizzato la traduzione e la distribuzione di questa monografia ed in particolare al dr Myron M. Warshaw Presidente della NACB per averne incoraggiato la realizzazione e per i preziosi suggerimenti dati.

# Caleidoscopio

## Italiano

### Editoriale

*Gli accertamenti diagnostici di laboratorio per l'inquadramento della patologia tiroidea sono stati sicuramente tra i primi che si sono resi disponibili e hanno rappresentato negli anni un fondamentale strumento di studio ed il fulcro su cui l'endocrinologo ha potuto basare la propria attività clinica.*

*Nel corso degli anni, seguendo la strada tracciata, la disponibilità del dosaggio di numerosissimi altri ormoni ha permesso di ampliare le possibilità diagnostiche, come testimoniato dal fatto che la spesa sanitaria per i diagnostici utilizzati in endocrinologia è passata, nel mondo, dal 34% al 19% negli anni dal 1985 al 1990, periodo chiave per la espansione del mercato diagnostico.*

*Nonostante questo "ridimensionamento" la diagnostica tiroidea costituisce ancora un elemento chiave per la rilevanza epidemiologica della patologia tiroidea (sino al 30% delle donne hanno delle lesioni nodulari e sino al 5% delle donne anziane sono affette da ipotiroidismo) ed i progressi raggiunti dalle metodiche disponibili sono tali che oggi è possibile ridisegnare l'approccio diagnostico alle malattie della tiroide.*

*La funzione di questa monografia è proprio quella di illustrare in modo chiaro e didattico la nuova strategia nell'approccio alla diagnostica tiroidea incentrata sul dosaggio iniziale del "solo TSH", ma di terza generazione, contrapposto all'approccio consigliato sino a poco tempo fa "sistematico" con dosaggio, in prima battuta, di tutti gli ormoni tiroidei.*

*La sensibilità funzionale raggiunta dal TSH di terza generazione, cento volte superiore rispetto a quella del TSH di prima generazione, che abbiamo dosato sin dagli albori dei dosaggio radioimmunologici, è tale ormai che ci permette non perdere, dal punto di vista diagnostico, pazienti ipertiroidei che, con il dosaggio di seconda generazione, avremmo probabilmente sottodiagnosticati.*

*Sia ben chiaro che, sebbene questo tipo di approccio possa tradursi in un risparmio dal punto di vista economico, non possiamo sicuramente pensare che gli oltre due milioni di miliardi di debito pubblico, possano in un qualsiasi modo beneficiare da questo approccio. Se pensate infatti che le spese legate alla diagnostica di laboratorio costituisce globalmente l'1,5% della spesa sanitaria pubblica globale e che, quelle per la tiroide sono diventate una quota molto piccola, le motivazioni per questa nuova strategia sono rappresentate solamente dalla necessita di razionalizzare il percorso diagnostico ricorrendo alle nuove potenzialità offerte dallo sviluppo tecnologico.*

*D'altra parte, tra i partner europei, al contrario di Francia e Germania, l'Italia è il paese dove il mercato reale delle tecnologie diagnostiche ha subito una riduzione progressiva negli ultimi anni.*

*L'autorevolezza e l'indipendenza degli autori di questa monografia la rende un punto di riferimento che non può essere ignorato. La preparazione di questa monografia, come chiaramente espresso nell'edizione inglese, pur non rappresentando il punto di vista ufficiale della National Academy of Clinical Chemistry rappresenta l'opinione degli editori e dei numerosissimi revisori che sono elencati in questo volume.*

*Il volume, di facile lettura per la chiarezza espositiva, si caratterizza anche per la presenza di "quadri" dove vengono riassunti in maniera breve ed efficace i concetti fondamentali che di volta in volta affiorano nel corso dell'analisi.*

Sergio Rassu



## Introduzione

I clinici hanno bisogno dell'ausilio del laboratorio ogni qualvolta c'è il sospetto di una malattia della tiroide. Talvolta il sospetto clinico è forte come nell'ipotiroidismo manifesto di un giovane adulto, e il supporto del laboratorio serve semplicemente per confermare il sospetto, più spesso, tuttavia, quando il clinico cerca di individuare le malattie tiroidee in uno stadio precoce, c'è soltanto un piccolo sospetto e il laboratorio diventa fondamentale nel processo diagnostico.

Per la maggior parte dei pazienti, lo scopo è quello di eliminare una diagnosi piuttosto che quello di farla. Tuttavia nel caso di un problema tiroideo, sia esso chiaro o vago, è necessaria una stretta collaborazione tra il clinico e il patologo clinico per un trattamento ottimale.

Il medico raramente esegue degli "screening" per le malattie tiroidee. Con il termine "screening" intendiamo l'analisi di un'intera popolazione, i cui membri non hanno lamentato alcun sintomo ma che potrebbero, non di meno, averne uno. I pazienti possono rivolgersi al medico per diversi sintomi. Se il medico cerca la malattia tiroidea come spiegazione ai problemi clinici del paziente, si tratta dello studio di un singolo caso. Il clinico che studi un singolo caso, inizialmente fa una stima grossolana della probabilità di malattia tiroidea basandosi sul modo in cui si è presentata e sui fattori di rischio predisponenti.

I test di laboratorio devono essere richiesti soltanto quando questi, verosimilmente, incrementano o riducono la probabilità di trovare una malattia tiroidea. I test di laboratorio possono dunque non soltanto permettere di fare o di escludere una diagnosi ma possono anche determinare spesso il trattamento del paziente sia nelle fasi iniziali che nel follow up.

L'importanza di test della funzione tiroidea che siano affidabili, che vadano incontro alle necessità del clinico, e che vengano usati efficacemente, sono alla base di questa monografia.

Le discussioni di questa sezione rappresentano una sintesi della maggior parte delle situazioni più comuni. Quando la situazione è più complessa, come negli esempi riportati in questa monografia, è opportuna la consulenza di endocrinologo o di un patologo clinico. **Le raccomandazioni sono racchiuse, in questo volume, all'interno delle cornici.**

# Ipotiroidismo

## Diagnosi

L'ipotiroidismo classico in fase avanzata, o mixedema, è raro. La maggior parte degli individui con ipotiroidismo hanno una malattia inizialmente modesta, così i segni clinici sono spesso vaghi e non specifici. Questo è particolarmente vero nelle persone di età superiore ai sessanta anni, specialmente nelle donne, che hanno sia una malattia meno evidente che una elevata prevalenza di ipotiroidismo, rispetto alle più giovani; la prevalenza è di circa il 5% nelle donne più anziane e il 2% negli uomini più anziani.

Poiché la prevalenza di ipotiroidismo è elevata soprattutto nelle persone più anziane e i sintomi sono vaghi, molti specialisti richiedono i test di laboratorio per tutte le persone di età superiore ai sessanta anni, al fine di individuare i casi di ipotiroidismo. E' chiaro che solo poche persone anziane potranno essere diagnosticate senza essere sottoposte ad un dosaggio.

Talvolta, questa politica impiegata anche nelle donne più giovani, di età compresa tra i trentacinque e i sessanta anni, può aver un costo-beneficio paragonabile a quello della mammografia per il carcinoma della mammella.

---

*Noi raccomandiamo che il clinico richieda il test per l'ipotiroidismo ogni qualvolta ci sia un sospetto clinico o un fattore di rischio, inclusa l'età.*

---

Quasi tutti i casi di ipotiroidismo nell'adulto (> 99%) sono dovuti ad un'insufficienza tiroidea primitiva; l'ipopituitarismo (ipotiroidismo secondario) è abbastanza raro in assenza di un problema ipotalamico o ipofisario noto ed è opportuna la consulenza di uno specialista.

La tabella 1 mostra i fattori di rischio che predispongono all'ipotiroidismo.

Età superiore ai sessanta anni
Sesso femminile
Presenza di gozzo
Storia di ipertiroidismo
Storia di tiroidite (di qualsiasi tipo)
Storia familiare di malattia tiroidea
Storia di cancro del collo e della testa
Altre malattie autoimmuni
Farmaci (es litio e amiodarone)
Dislipidemia

**Tabella 1. Fattori di rischio per l'ipotiroidismo.**

---

*Noi non raccomandiamo i test di funzionalità tiroidea in un giovane adulto (età inferiore ai trentacinque anni) asintomatico e senza fattori di rischio.*

---

Il reperto di laboratorio fondamentale dell'ipotiroidismo primario è un incremento dei livelli sierici di TSH; si tratta di un dosaggio di insufficienza tiroidea ed è estremamente sensibile. Praticamente nessuna altra malattia determina l'incremento dei livelli sierici di TSH e d'altra parte tutti gli individui con ipotiroidismo primitivo hanno un incremento dei valori sierici di TSH anche quando le concentrazioni sieriche di T<sub>4</sub> sono normali.

---

*Noi riteniamo che la determinazione della concentrazione sierica del TSH, utilizzando un metodo sensibile e preciso, sia sufficiente quale prima indagine, nella diagnosi dell'ipotiroidismo primario.*

---

Il termine "ipotiroidismo subclinico" è spesso utilizzato quando un paziente ha sia i livelli sierici di TSH aumentati, che i valori T<sub>4</sub> all'interno del range di normalità; i livelli sierici di T<sub>4</sub> sono, non di meno, troppo bassi per quel paziente. Molti di questi pazienti quando interrogati attentamente, hanno dei sintomi di ipotiroidismo e potrebbero non essere correttamente inquadrati se venisse scelto come test iniziale il dosaggio del T<sub>4</sub> sierico. La determinazione dei livelli sierici di T<sub>4</sub> non è un buon test iniziale per fare la diagnosi di ipotiroidismo perchè generalmente rimane nel range della normalità anche dopo che i livelli sierici TSH sono aumentati.

---

*Noi non raccomandiamo la determinazione dei livelli totali e liberi di  $T_3$  e  $T_4$  come prima indagine nella diagnosi dell'ipotiroidismo primitivo.*

---

Una eccezione alla specificità degli incrementati livelli sierici di TSH in corso di ipotiroidismo è rappresentato dal transitorio di incremento che viene visto nei pazienti in fase di guarigione da malattie gravi. (Vedi pag. 24, sotto Malattie Non-Tiroidee)

Nella maggior parte dei pazienti con ipotiroidismo i livelli sierici di TSH sono  $>10$  mU/L; quasi tutti questi pazienti devono essere trattati (vedi avanti). I pazienti con livelli di TSH scarsamente, ma persistentemente, aumentati ( $>5 < 10$  mU/L) potrebbero o non potrebbero essere ipotiroidei. Se non vengono trattati dovrebbero comunque essere sottoposti a dei controlli annuali; ed in questo caso è consigliabile la consulenza di uno specialista.

Va sottolineato che dei valori normali di TSH escludono la diagnosi di ipotiroidismo primario e non è necessario eseguire altri test; questo è importante perché la maggior parte delle persone sospettate di ipotiroidismo in realtà poi non lo hanno.

Una volta che la concentrazione di TSH nel siero dimostra la presenza di una insufficienza tiroidea, la determinazione dei livelli sierici di  $T_4$  libero ( $FT_4$ ) o tiroxina totale ( $TT_4$ ) costituirà un'aiuto per confermare la diagnosi e fornire le informazioni di base per la valutazione della adesione durante il trattamento. Questi valori potrebbero essere nel range inferiore della norma, come nell'"ipotiroidismo subclinico", o francamente bassi. Poiché la concentrazione sierica del TSH aumentata determina la maggior parte delle decisioni terapeutiche, non è chiaro se una valutazione della concentrazione del  $T_4$  libero, può essere più utile rispetto a quella del  $T_4$  totale, ma se questo rappresenta un costo ulteriore non dovrebbe essere più eseguita. Tuttavia, ci potrebbero essere delle ragioni tecniche, come la precisione o l'affidabilità del dosaggio, per scegliere l'uno o l'altro (V. pagina 27 e seguenti). Il dosaggio del  $T_3$ , sia totale che libero, aggiunge poche informazioni.

---

*Nella insufficienza primaria tiroidea diagnosticata noi raccomandiamo il dosaggio dei livelli sierici di  $T_4$  ma non dei livelli sierici di  $T_3$ . Noi preferiamo il dosaggio del  $T_4$  libero al dosaggio del  $T_4$  totale ma la decisione di dosare il  $T_4$  totale e il  $T_4$  libero si deve basare sulla validità e sul costo del dosaggio disponibile.*

---

In rare condizioni come la resistenza all'ormone tiroideo o l'ipopituitarismo, può essere o non essere presente l'ipotiroidismo, il dosaggio del T<sub>4</sub> libero è di maggior utilità rispetto a quello del T<sub>4</sub> totale; in questi casi è opportuna la consulenza di uno specialista.

I pazienti affetti da ipotiroidismo primario hanno generalmente dei livelli anormali di anticorpi antitiroide, particolarmente quelli diretti contro la tireoperossidasi (TPOAb). Tuttavia, poiché la diagnosi ed il trattamento dell'ipotiroidismo, dipende fundamentalmente dai livelli sierici di TSH, e poiché una minoranza rilevante di persone eutiroidee hanno livelli patologici di anticorpi antitiroidei, soprattutto se di età superiore ai 60 anni, il dosaggio degli anticorpi diretti contro la tiroide, benché possa essere di supporto alla diagnosi, generalmente non aiuta né nella diagnosi, né nel trattamento dell'ipotiroidismo, anche se questo dosaggio può essere di aiuto per la prognosi. Un'indicazione clinica al dosaggio dei TPOAb è la gravidanza o la donna in post partum, specialmente se è presente una patologia tiroidea. In queste donne, dei livelli anormali di TPOAb, possono predisporre alla tiroidite post partum.

---

*Noi non raccomandiamo la determinazione di routine degli anticorpi tiroidei nell'ipotiroidismo primario fatta eccezione per situazioni cliniche particolari.*

---

Se persistono delle incertezze dopo l'esecuzione dei dosaggi, è opportuna la consulenza di un endocrinologo o di un patologo clinico.

## Trattamento

**Trattamento iniziale.** Una volta che viene fatta la diagnosi e viene presa la decisione di iniziare il trattamento, il paziente deve essere trattato con L-tiroxina sodica per via orale. La dose iniziale è generalmente inferiore a quella presunta necessaria per la terapia sostitutiva, poiché quest'ultima varia molto. Gli scopi della terapia sono: 1) ridurre i sintomi e 2) somministrare una dose sufficiente ad abbassare i livelli sierici di TSH del paziente all'interno del range di riferimento. Poiché il T<sub>4</sub> sierico è spesso normale prima che il livello di TSH diventi normale, il T<sub>4</sub> sierico non è un buon indice dell'adeguatezza del trattamento.

---

*Noi raccomandiamo l'uso della concentrazione sierica di TSH come indice di laboratorio per adeguare il trattamento nell'ipotiroidismo primario*

*Noi non raccomandiamo il dosaggio del T<sub>4</sub> sierico durante la fase iniziale del trattamento a meno che non si sospetti una scarsa adesione al trattamento stesso.*

---

Va sottolineato che la caduta della concentrazione del TSH sierico non è semplicemente un cambiamento in un "test di laboratorio", ma riflette la risposta biologica al T<sub>4</sub> somministrato per via orale (le cellule dell'ipofisi rappresentano il tessuto responsivo) così la "titolazione" del livello sierico del TSH in corso di terapia con T<sub>4</sub> costituisce in realtà un dosaggio biologico.

Quando viene iniziato il trattamento, o dopo che viene effettuato un cambio del dosaggio terapeutico, sono spesso necessarie da 4 a 8 settimane perché il livello sierico di TSH raggiunga un valore costante, per quella data dose di T<sub>4</sub> orale.

Il dosaggio sostitutivo del T<sub>4</sub> orale è ampio, da 50 a 250 µg al giorno nei ragazzi più grandi e nei giovani adulti; la dose media è talvolta maggiore nei giovani e inferiore negli adulti più anziani. Talvolta la dose sostitutiva completa viene espressa come 1,7 µg/kg per i giovani adulti e negli anziani è generalmente inferiore. Non è possibile prevedere la dose sostitutiva per ciascun individuo senza il dosaggio seriale delle concentrazioni sieriche di TSH.

In particolari situazioni, come l'ipopituitarismo o nella resistenza all'ormone tiroideo, la concentrazione sierica di TSH non può essere utilizzata come indice di adeguatezza del trattamento ed è opportuna la consulenza di uno specialista.

**Monitoraggio continuo.** Una volta che i pazienti in trattamento sostitutivo continuo costante di T<sub>4</sub> orale raggiungono livelli normali di TSH sierico, questi dovrebbero rimanere sempre all'interno della normalità. Il monitoraggio periodico aiuta a mantenere il livello sierico di TSH normale e il paziente a rimanere eutiroideo. La maggior parte degli specialisti dosa il TSH sierico da 1 a 3 volte l'anno e più spesso se c'è una scarsa adesione alla terapia, ma non esistono dati che indichino la frequenza ottimale.

---

Noi raccomandiamo il dosaggio della concentrazione di TSH sierico da 1 a 3 volte all'anno, questo dovrebbe rappresentare il monitoraggio continuo nei pazienti con ipotiroidismo primario in trattamento sostitutivo con una dose costante di T<sub>4</sub> per via orale.

---

Se il livello sierico del TSH è anormale, il dosaggio dei livelli sierici di FT<sub>4</sub> e TT<sub>4</sub> può aiutare a chiarire il problema. Una difficoltà frequente è un valore di TSH sierico aumentato per la mancata assunzione della dose terapeutica.

Alcuni pazienti assumono la loro normale dose di T<sub>4</sub> in maniera casuale ("mi sento bene così non ho bisogno di prendere alcuna terapia") e sino al 50% dei pazienti trattati possono avere una concentrazione di TSH sierica anormale. Un livello sierico di TSH basso è dovuto a una dose troppo alta.

Le persone più anziane che sono state trattate così per anni possono avere necessità di una dose inferiore a quella originale; una concentrazione di TSH sierico bassa è l'indice che è necessario un dosaggio inferiore di T<sub>4</sub> orale.

La paziente ipotiroidea che diventa gravida generalmente deve assumere un dosaggio di T<sub>4</sub> orale superiore a quello precedente, soprattutto nella fase avanzata della gravidanza; un attento monitoraggio della concentrazione sierica del TSH durante la gravidanza permette un'accurato aggiustamento della dose. I pazienti non dovrebbero assumere il T<sub>4</sub> orale contemporaneamente alla terapia orale con ferro poiché il ferro interferisce con l'assorbimento del T<sub>4</sub>.

Nel passato alcuni preparati di T<sub>4</sub> orale non avevano un contenuto costante di T<sub>4</sub> e questo causava delle oscillazioni dei livelli sierici di TSH; i preparati attualmente in commercio contengono una concentrazione costante di T<sub>4</sub>.



## **Ipertiroidismo**

### **Diagnosi**

“Ipertiroidismo” è, in genere, sinonimo di “tireotossicosi” benché alcuni preferiscono usare il termine “ipertiroidismo” soltanto per la iperfunzione primitiva della ghiandola al contrario, per esempio, dall’ingestione eccessiva di T<sub>4</sub> orale. L’ipertiroidismo primitivo è molto meno comune dell’ipotiroidismo in qualsiasi fascia di età.

---

*Noi non raccomandiamo lo screening di laboratorio dell’ipertiroidismo senza un’indicazione clinica.*

---

La malattia di Graves è la causa più frequente di ipertiroidismo nel Nord America. Talvolta l’ipertiroidismo è secondario all’iperfunzione di un nodulo autonomo; nelle aree con carenza iodica, questa forma di ipertiroidismo è più comune. In alcuni casi le tiroiditi silenti o dolorose, sono causa di ipertiroidismo.

Il caso “classico” di ipertiroidismo, con gozzo, esoftalmo, e tachicardia (malattia di Graves), non necessita, per essere diagnosticato, praticamente di test di laboratorio. Tuttavia la maggior parte dei pazienti non hanno un esoftalmo e molte delle persone più anziane non hanno gozzo, così la diagnosi spesso, non è così semplice. Le persone più anziane, con età superiore ai 60 anni, generalmente hanno pochi segni o sintomi. Il più piccolo sospetto clinico in una persona anziana, come un inspiegato calo ponderale o una fibrillazione atriale, dovrebbe indurre a richiedere gli esami per l’ipertiroidismo. Anche gli adulti più giovani con un segno clinico suggestivo di ipertiroidismo dovrebbero essere sottoposti a indagini di laboratorio.

Una concentrazione di TSH sierico francamente bassa (inferiore a <0.1 mU/L) ottenuta con un dosaggio sensibile e affidabile è il segno patognomonico dell’ipertiroidismo. I pazienti con ipertiroidismo certo hanno la concentrazione di TSH sierica sempre inferiore a 0.1 mU/L e generalmente più bassa di 0.05 mU/L, se si utilizza un dosaggio che ha una sensibilità funzionale inferiore a <0.02 mU/L, cioè un dosaggio di “terza generazione” (vedi pag. 27 e seguenti).



---

*Noi raccomandiamo che il dosaggio del TSH funzionale sierico costituisca il test iniziale nei casi di ipertiroidismo sospettato clinicamente. Il dosaggio utilizzato dovrebbe avere una sensibilità 0.1 mU/L.*

---

Noi siamo consci che molti dei dosaggi che oggi vengono utilizzati hanno una sensibilità funzionale di 0.1-0.2 mU/L, cioè sono dei dosaggi di “seconda generazione” (vedi le pagine 27-31 per una completa discussione di questi dosaggi). Noi preferiamo un dosaggio con una sensibilità funzionale <0,02 mU/L. Non di meno, anche con un dosaggio meno sensibile, cioè con un dosaggio di “seconda generazione” la maggior parte dei pazienti con ipertiroidismo dimostrato hanno la concentrazione del TSH sierica al di sotto della sensibilità stabilita cioè <0,06 mU/L. Tuttavia, con questo tipo di dosaggio un piccolo, ma importante numero di pazienti ipertiroidei può avere un valore di 0,3-0,4 mU/L. Così, è possibile che con questi dosaggi non possa esser fatta la diagnosi e non possa essere esclusa la possibilità di ipertiroidismo con valori di 0,07-0,4 mU/L.

Se si ottiene un risultato superiore a 0,07 mU/L e inferiore a 0,4 mU/L con un dosaggio di “seconda generazione” in paziente con sospetto ipertiroidismo, sarebbe opportuno misurare la concentrazione del TSH sierico con un dosaggio più sensibile. Un comportamento meno opportuno comprende la determinazione ripetuta del TSH con lo stesso metodo o il dosaggio della concentrazione sierica del T<sub>4</sub>.

Va sottolineato che la principale utilità del dosaggio del TSH sierico sta nella possibilità di escludere l'ipertiroidismo perché la maggior parte delle persone sospettate di avere la malattia non la hanno; un livello di TSH sierico normale quasi sempre esclude la diagnosi.

Una concentrazione di TSH sierica bassa, in una persona che assume ormone tiroideo, a meno che sia intenzionale come nel trattamento del carcinoma della tiroide, è un'indicazione di sovradosaggio. Una concentrazione bassa di TSH sierico, nel corso dello studio per un possibile ipertiroidismo non è sufficiente tuttavia a porre la diagnosi, soprattutto nelle persone più anziane. Devono essere presenti anche alcuni segni clinici; una concentrazione aumentata di T<sub>4</sub> sierico dovrebbe quindi confermare la diagnosi.

---

*Noi raccomandiamo che il dosaggio del T<sub>4</sub> sierico venga effettuato solamente nei pazienti con una concentrazione di TSH sierico, dosato accuratamente, <0,1 mU/L.*

---

Al di là di questo, la cosa migliore è la consulenza dello specialista. Per esempio, una concentrazione bassa di TSH sierico (<0,1 mU/L) è possibile riscontrarla talvolta a causa di malattie gravi (vedi le pagine 24 e 59), ma in questo caso la concentrazione T<sub>4</sub> sierico è verosimilmente “bassina” piuttosto che alta. Nelle persone più anziane, la concentrazione di TSH sierico è bassa in circa l’1% di quelle con età superiore ai 60 anni e la maggior parte di queste non sono ipertiroidiche, per questo motivo sono necessari altri dati per porre la diagnosi, come il dosaggio del T<sub>3</sub> sierico o la valutazione della captazione dello iodio.

Se un paziente con un TSH sierico basso ha un livello sierico di FT<sub>4</sub> (o TT<sub>4</sub>) chiaramente normale, il paziente ha una fisiologia tiroidea anormale, ma non è generalmente clinicamente ipertiroidico. Questo viene spesso definito o chiamato “ipertiroidismo subclinico” e questi pazienti hanno un maggiore rischio di diventare ipertiroidici. Il TSH sierico basso potrebbe essere il risultato di un nodulo tiroideo iperfunzionante, un gozzo multinodulare tossico o non tossico, o della età avanzata. Alcune di queste persone (probabilmente almeno il 5% di tutti i pazienti ipertiroidici) hanno una “tossicosi a T<sub>3</sub>” così che il dosaggio del T<sub>3</sub> totale può essere utile.

---

*Noi non raccomandiamo il dosaggio dei livelli sierici di T<sub>3</sub> di routine per la diagnosi iniziale di ipertiroidismo.*

*Noi raccomandiamo il dosaggio di T<sub>3</sub> sierico quando c’è un apparente ipertiroidismo clinico con un TSH basso ma un livello di T<sub>4</sub> normale.*

---

Nel valutare il livello sierico di T<sub>4</sub>, molti medici chiedono il dosaggio del T<sub>4</sub> libero piuttosto del T<sub>4</sub> totale. Con valori di TSH sierico francamente bassi (<0,05 mU/L), non esistono dati certi che il dosaggio del T<sub>4</sub> sierico sia migliore rispetto ad altri. Se il costo di ciascuno è circa lo stesso, allora la scelta del dosaggio dovrebbe dipendere dalla affidabilità relativa di ciascun metodo. In pazienti con un livello di TSH sierico basso in modo equivoco (0,05-0,1 mU/L), il dosaggio di FT<sub>4</sub> è probabilmente preferibile al dosaggio del TT<sub>4</sub> e può individuare più chiaramente la condizione di ipertiroidismo.

La consulenza dello specialista è estremamente utile ogni volta che viene confermata la diagnosi di ipertiroidismo perché alcuni tipi poco comuni guariscono spontaneamente ed è opportuno che vengano esclusi prima di iniziare una terapia potenzialmente ablativa. Tra questi ricordiamo l'ipertiroidismo indotto da iodio (come quello che viene causato dall'amiodarone o dai mezzi di contrasto radiopachi), l'ipertiroidismo secondario a una tiroidite (inclusa quella post-partum) o alla terapia con litio, e l'ipertiroidismo fattizio. Fortunatamente, queste condizioni reversibili sono caratterizzate da una captazione dello iodio bassa, piuttosto che alta.

## Trattamento

**Trattamento iniziale.** Poiché l'ipertiroidismo è una condizione con una prevalenza relativamente bassa, è preferibile collaborare con un endocrinologo per confermare la diagnosi e il tipo di ipertiroidismo e per programmare il trattamento. Gli scopi sono; (a) eliminare i sintomi e (b) normalizzare la concentrazione sierica di  $T_4$ .

I sintomi dell'ipertiroidismo possono essere trattati con un farmaco beta-bloccante, ma questi hanno uno scarso effetto sull'eccessiva funzione tiroidea. I trattamenti specifici per controllare la malattia non sono cambiati negli ultimi 40 anni e includono la terapia con radioiodio, l'uso di farmaci anti tiroidei (ATD) e la tiroidectomia subtotala. In Europa e in Giappone, la maggior parte dei pazienti sono trattati con farmaci anti tiroidei e una piccola parte con radioiodio, nell'America del Nord si verifica il contrario, benché la terapia chirurgica sia spesso utilizzata in quelli con un gozzo multinodulare. Queste sono tutte le possibilità di trattamento; il radioiodio benché più definitivo, causa più frequentemente un'ipertiroidismo che viene tuttavia trattato facilmente.

Dopo che è iniziato il trattamento, l'elemento chiave per il monitoraggio è il dosaggio dei livelli della concentrazione sierica di  $FT_4$  o  $TT_4$ . La concentrazione sierica di TSH rimane spesso bassa per mesi dopo che il paziente è diventato eutiroideo e non è una misura accurata dello stato di eutiroidismo durante il trattamento iniziale a meno che il trattamento non conduca rapidamente all'ipotiroidismo. E' possibile che la dose di farmaci anti tiroidei debba essere modificata o che la terapia con radioiodio debba essere ripetuta in base alla risposta.

---

Noi raccomandiamo il dosaggio della concentrazione del T<sub>4</sub> totale o di T<sub>4</sub> libero del siero dopo poche settimane dall'inizio del trattamento per l'ipertiroidismo finché i sintomi scompaiono o i valori di T<sub>4</sub> nel siero ritornano alla normalità.

Noi non raccomandiamo il dosaggio routinario del TSH sierico a meno che la concentrazione del T<sub>4</sub> sierico cada ai livelli bassi della normalità, la tiroide aumenti di dimensioni, o compaiano sintomi che suggeriscono una condizione di ipotiroidismo.

---

Se la diagnosi iniziale era stata la "T<sub>3</sub>-tossicosi" allora il follow-up dovrebbe essere fatto con la concentrazione sierica di T<sub>3</sub>.

**Monitoraggio continuo.** Una volta che i sintomi scompaiono e la concentrazione del T<sub>4</sub> sierico è normale, è possibile monitorizzare l'efficacia del trattamento con il dosaggio del livello sierico del T<sub>4</sub>, due a tre volte all'anno.

Inoltre, poiché l'ipotiroidismo è un esito possibile dell'ipertiroidismo ma è imprevedibile nel suo inizio (si può verificare mesi o decenni dopo l'inizio del trattamento), i pazienti dovrebbero essere seguiti per tutta la vita; il dosaggio del TSH sierico è il marker dell'ipotiroidismo.

In alcuni pazienti, esiste il rischio dell'ipertiroidismo ricorrente, condizione rara dopo il trattamento efficace con radioiodio ma comune dopo il trattamento con farmaci anti tiroidei, quando questi vengono interrotti. La recidiva di ipertiroidismo può essere messa in evidenza con un incremento netto della concentrazione sierica del T<sub>4</sub>, come con aumento superiore a >2mg/dL al di sopra della precedente concentrazione, che era stabile, insieme ad una concentrazione di TSH sierico francamente bassa.

---

Noi raccomandiamo il dosaggio della concentrazione sierica del TSH e del T<sub>4</sub> una o due volte all'anno, dopo il trattamento efficace dell'ipertiroidismo.

---

## **Gozzo e carcinoma tiroideo**

Una ghiandola tiroidea aumentata di dimensioni o nodulare è un problema frequente; in entrambi i casi si tratta di gozzo. Va sottolineato che la maggior parte dei noduli singoli palpabili sono in realtà multinodulari e che una ghiandola normale alla palpazione può mostrare dei noduli all'esame ecografico o con altre tecniche di diagnostica per immagini eseguite per altre ragioni ("incidentaloma" tiroideo). Benché la maggior parte delle persone con gozzo siano eutiroidei; in corso di gozzo si può presentare sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo ed entrambe queste condizioni devono essere valutate. Un singolo dosaggio della concentrazione del TSH sierico, con una metodica sensibile e precisa, è sufficiente se il risultato è normale; entrambe queste condizioni possono quindi essere eliminate. Se il risultato suggerisce iper o ipo-tiroidismo o se c'è il sospetto della rara sindrome della resistenza all'ormone tiroideo, allora devono essere eseguite ulteriori indagini come detto più avanti.

---

*Nei pazienti con gozzo noi raccomandiamo che la funzione tiroidea venga valutata con il dosaggio del TSH sierico.*

---

Se è necessario si potrà procedere quindi alla definizione del problema anatomico e istologico; generalmente è necessaria la consulenza specialistica nel valutare la possibilità di un cancro della tiroide. Va tenuto presente che la maggior parte dei noduli non sono maligni. Il dosaggio della Tireoglobulina sierica (Tg) in questo stadio non è sicuramente utile.

---

*Noi non raccomandiamo il dosaggio della tireoglobulina sierica nella valutazione di routine di un nodulo tiroideo.*

---

Se vi è l'indicazione all'aspirato con ago sottile, è fondamentale il supporto di un esperto citologo. La maggior parte degli "incidentalomi tiroidei" vengono trovati fortuitamente e possono essere seguiti semplicemente con la palpazione per valutare lo sviluppo di un nodulo palpabile; ulteriori indagini possono essere rinviate fino ad allora.

Una ulteriore definizione biochimica di un gozzo può essere fatta se vi è una ragione clinica per fare questo; la consulenza specialistica è, in questo caso, sicuramente raccomandata. Per esempio, nel caso di un sospetto di tiroidite autoimmune, è possibile dosare i TPOAb se il trattamento del paziente può essere influenzato da questo. Se vi è ragione di sospettare il carcinoma midollare della tiroide, è possibile dosare il livello sierico di calcitonina, benchè sia oggi preferibile il dosaggio del protooncogene-*ret*.

Altri esami, e tra questi la captazione di isotopi radioattivi o la scintigrafia, vengano fatte in collaborazione con uno specialista.

## **Fonti**

Esistono eccellenti discussioni di questi problemi clinici in recenti testi sulla tiroide (1, 2). Una lista dei sintomi che suggeriscono la presenza di una malattia della tiroide, insieme con i codici ICD-9 raccomandati da Medicare dall'American Thyroid Association, sono disponibili sul World Wide Web ([www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)).

## Problemi preanalitici

I problemi pre-analitici importanti sono:

- **Fisiologici**

- Relazione TSH/T<sub>4</sub>

- Normale variazione degli ormoni tiroidei

- Fattori demografici/individuali

- **Collegati alle malattie**

- Disfunzione tiroidea

- Farmaci

- Malattie gravi

- **Collegati al campione**

Esistono due fondamentali problemi analitici nel dosaggio del TSH e T<sub>4</sub> sierici. Il primo è la normale relazione che esiste tra i livelli sierici di T<sub>4</sub> e quelli di TSH; questa relazione riflette il controllo fisiologico della funzione tiroidea e fornisce la base per i dosaggi in corso di disfunzione tiroidea. La seconda è la presenza o l'assenza di disfunzione nella tiroide che, se presente, riflette una anormale fisiologia della tiroide (vedi le pagine 5 e seguenti e 57 e seguenti).

Oltre alle variabili fisiologiche della tiroide, esistono altri fattori pre-analitici che possono influenzare il risultato dei test dei dosaggi biochimici della tiroide. Questi includono: a) le variabili del paziente, incluse malattie gravi; b) fattori iatrogenici, come i farmaci; c) variabili legate al campione e alla sua raccolta.

Fortunatamente, la maggior parte di queste variabili hanno scarso effetto sui risultati del test di funzionalità tiroidea più comunemente utilizzato, la concentrazione sierica del TSH; essi tendono ad influenzare più spesso altri test di funzione tiroidea come la concentrazione sierica del T<sub>4</sub>. L'eccezione principale è costituita dall'effetto di malattie non tiroidee acute gravi e i farmaci che spesso vengono utilizzati in questi pazienti. Quando esiste il sospetto che queste variabili possano influenzare i risultati, la consulenza dello specialista clinico o patologo clinico è sicuramente utile.

I problemi pre-analitici che interferiscono nel dosaggio degli anticorpi tiroidei sierici (TAB) e della tireoglobulina sierica (Tg) vengono discussi da pagina 27 e seguenti.

## Variabili fisiologiche della tiroide

**Relazione tra il TSH e il T<sub>4</sub> circolanti.** Il principale ormone tiroideo secreto è la tiroxina o T<sub>4</sub>; la ghiandola tiroidea secerne soltanto una piccola quantità del più potente ormone tiroideo, il T<sub>3</sub>. La maggior parte del T<sub>3</sub> sierico deriva dalla deiodinazione del T<sub>4</sub> nei tessuti come il fegato.

Si ritiene che la parte biologicamente attiva del T<sub>4</sub> sierico sia la frazione non legata o T<sub>4</sub> libero (FT<sub>4</sub>) che costituisce circa lo 0,03% del T<sub>4</sub> totale sierico.

Il T<sub>3</sub> sierico si lega in modo meno stretto alle proteine, rispetto al T<sub>4</sub>, così che circa lo 0,5% è costituito da T<sub>3</sub> libero (FT<sub>3</sub>). Va sottolineato che dopo che la tiroxina entra nelle cellule agisce fondamentalmente dopo la conversione intracellulare a T<sub>3</sub>; l'ormone tiroideo principale, biologicamente attivo, all'interno della cellula è il T<sub>3</sub>.

E' evidente che il dosaggio dei livelli degli ormoni tiroidei sierici, sia il T<sub>4</sub> che il T<sub>3</sub>, può dare soltanto una valutazione approssimativa dell'azione intracellulare dell'ormone tiroideo. Tuttavia, il livello del TSH sierico riflette l'azione intracellulare del T<sub>3</sub> e la cellula ipofisaria tireotropa è, in effetti, un sensore del livello biologicamente attivo dell'ormone tiroideo circolante. In questo "asse ipofisi-tiroideo", una piccola riduzione degli ormoni tiroidei circolanti nel siero causa un incremento amplificato dei livelli sierici nel TSH; al contrario, uno scarso incremento, causa una franca riduzione della concentrazione del TSH sierico. Questa relazione inversa è quasi il log-lineare negativa; cioè, il livello sierico del TSH si modifica logaritmicamente in senso opposto rispetto alle modificazioni lineari del livello sierico dell'FT<sub>4</sub>.

Il dosaggio della concentrazione del TSH sierico è così un buon indicatore della funzione tiroidea a livello tissutale.

**Distribuzione, in una popolazione, delle concentrazioni di TSH sierico.** I livelli di TSH sierico in una popolazione normale sono log-distribuiti. Così, la distribuzione dei valori in una popolazione normale è asimmetrica con una "coda" relativamente lunga verso i valori più alti della distribuzione; questa distribuzione può essere cambiata in una distribuzione normale convertendo i valori dei loro logaritmi permettendo così il calcolo del range di riferimento al 95%.

---

*Noi raccomandiamo che le concentrazioni dei valori del TSH sierico che vengono misurate vengano convertite nei numeri logaritmici (con base 10) al fine di stabilire l'intervallo di riferimento.*

---



**Stabilità dei livelli degli ormoni tiroidei negli individui.** Negli adulti, i livelli degli ormoni tiroidei sono abbastanza stabili; la loro variazione è inferiore alla variazione che si registra nella popolazione (3, 4) (Tabella 2).

Così, ad esempio un valore per il T<sub>4</sub> sierico all'interno del range di riferimento di una popolazione, può essere anormale per un altro individuo e un'evidente spostamento dei valori di un individuo all'interno del range di riferimento può anche essere anormale. Nei neonati, i valori del TSH sierico sono normalmente più elevati rispetto a quelli dell'adulto; questi livelli calano a valori dell'adulto dopo diverse settimane di vita.

Analita del siero	vita	%CV*	%CV**
TSH	1° settimana	19,3	19,7
T4	1° settimana	3,5	10,8
	1° anno	7,4	12,1
T3	1° settimana	8,7	18,0
	1° anno	9,7	12,3
Tg	1° settimana	4,4	12,6
	4 mesi	14,0	35,0
*intra-individuale			
** inter-individuale			

**Tabella 2. Marcatori tiroidei sierici (3, 4).**

---

Noi raccomandiamo che i risultati dei dosaggi del TSH e del T<sub>4</sub> sierico del singolo paziente vengano archiviati come riferimento futuro, anche quando i risultati sono normali.

---

**Variazione circadiana.** Esistono variazioni circadiane nelle concentrazioni sieriche del TSH, il picco viene registrato durante la notte e il punto più basso tra le 13,00 e le 16,00 (5-7). Questo fenomeno raramente influenza la diagnosi della malattia.

**Gravidanza.** La gravidanza determina un incremento di livelli sierici di TBG; il livello del TBG raggiunge il suo picco intorno alla 12<sup>a</sup> o 14<sup>a</sup> settimana di gravidanza, con un incremento parallelo dei livelli sierici del T<sub>3</sub> e del T<sub>4</sub> totali. Tuttavia, l'incremento della concentrazione dell'FT<sub>4</sub> del siero materno è scarso; è possibile registrare inoltre uno scarso decremento del livello sierico del TSH benché generalmente si mantenga all'interno dell'intervallo di riferimento.

---

*Noi non raccomandiamo che i valori di riferimento della concentrazione del TSH sierico venga "aggiustato" per le variabili fisiologiche.*

---

Globalmente, questi dati, particolarmente la relazione log-lineare del TSH rispetto alle modificazioni dei livelli del T<sub>4</sub> sierico, sottolineano la strategia diagnostica di questa monografia e pongono l'enfasi sul dosaggio della concentrazione sierica del TSH. L'uso del livello sierico del TSH ha inoltre il vantaggio di una relativa scarsa interferenza da parte di altri fattori. Il dosaggio di questi ormoni, particolarmente la concentrazione del TSH sierico, rappresenta la modalità più efficiente per valutare una disfunzione tiroidea.



## Variabili del paziente

**Demografiche e giornaliere.** Dal punto di vista pratico queste variabili non hanno alcun effetto significativo sulla concentrazione del TSH e del T<sub>4</sub> sierici; si tratta di:

- sesso
- razza
- stagione
- fase del ciclo mestruale
- fumo di sigaretta
- esercizio
- digiuno
- stasi indotta dalla flebotomia

**I farmaci.** Complessivamente, quando si verifica, i farmaci influenzano il livello del TSH in misura inferiore rispetto al livello del T<sub>4</sub>. Per esempio, il ben noto effetto degli estrogeni che determinano un incremento dei livelli del T<sub>4</sub> sierico non viene invece registrato per le concentrazioni di TSH sierico. Inoltre, molti degli effetti dei farmaci si verificano nei pazienti ospedalizzati e, come sottolineato più avanti per le malattie non tiroidee, è preferibile non eseguire il dosaggio degli ormoni tiroidei nei pazienti ospedalizzati a meno che il destino del paziente dipenda dalla diagnosi. I farmaci di una certa importanza sono:

- glucocorticoidi
- dopamina
- fentoina
- carbamazepina
- iodio
- amiodarone
- litio
- eparina

**I glucocorticoidi** a dosaggi elevati possono ridurre il livello di T<sub>3</sub> sierico (8) o ridurre la secrezione del TSH (9). Anche la **dopamina** inibisce la secrezione del TSH (10) e può talvolta ridurre i livelli di TSH elevati, del paziente ipotiroideo, sino a valori normali (11).

**La fentoina e la carbamazepina** possono indurre una riduzione di livelli sierici del  $TT_4$  e del  $FT_4$  (12); gli effetti sull' $FT_4$ , tuttavia, sono un'artefatto dei dosaggi commerciali poiché non si verificano quando viene utilizzato un metodo con ultra filtrazione (13). Questi farmaci non influenzano la concentrazione del TSH sierico.

**Lo iodio**, come quello contenuto nelle soluzioni per la sterilizzazione della cute (14), nei mezzi di contrasto radioopachi, nell'amiodarone, o lo iodio per via orale, possono indurre, nei pazienti che sono predisposti, un ipertiroidismo (15) o un ipotiroidismo.

L'amiodarone, inoltre, può avere un effetto diretto cito-tossico sulla ghiandola tiroidea e indurre sia un ipotiroidismo che un ipertiroidismo.

Quando l'amiodarone causa un ipertiroidismo, a fini diagnostici può essere necessario il dosaggio del livello sierico del  $T_3$ . Quando viene somministrato dell'amiodarone nei pazienti in trattamento con L-tiroxina la concentrazione sierica del TSH può essere sproporzionatamente alta per il livello di  $T_4$  (17).

**Il litio** può influenzare la funzione tiroidea, generalmente causa un ipotiroidismo (5-10% dei casi) (18), ma può anche indurre un ipertiroidismo.

La somministrazione di **eparina** può far aumentare il livello di  $FT_4$  dosato, ma questo è un'artefatto del concomitante spiazzamento da parte degli acidi grassi liberi e endogeni (19).

---

*Noi raccomandiamo che sia il medico che il patologo clinico siano informati degli effetti dei farmaci sulla funzione tiroidea e sui test di funzionalità tiroidea.*

---

**Malattie gravi o "malattie non-tiroidee" (NTI).** Pazienti gravemente malati spesso hanno delle alterazioni dei test di funzionalità tiroidea (20) ma generalmente non hanno una disfunzione della tiroide. Questa viene definita come "malattia non tiroidea" o NTI, in termini infelici, ma, sfortunatamente, non ne esiste uno migliore che sia stato accettato da tutti.

La maggior parte di questi pazienti hanno una concentrazione di  $T_3$  sierico bassa. In alcuni, la concentrazione del  $T_4$  sierico è bassa in parte a causa della ridotta secrezione del  $T_4$ . Inoltre, la riduzione del livello di  $T_4$  del siero è dovuta in parte ad una modificazione del legame con le proteine sieriche, come si verifica con la furosemide per via intravenosa; in questo caso il livello  $T_4$  libero è verosimilmente normale.

La maggior parte delle più vecchie segnalazioni di livelli di TSH sierico “basso” erano dovute al dosaggio; con un dosaggio sensibile, il valore  $<0,01$  mU/L, i.e., cioè “un’ipertiroideo”, costituisce solamente il 10-15% di questi pazienti. La combinazione di ridotti livelli sierici di  $T_4$  e TSH può suggerire un’ipotiroidismo secondario, ma queste modificazioni ritornano alla normalità se il paziente sopravvive alla malattia. Durante la guarigione si può registrare addirittura un incremento delle concentrazioni sieriche di TSH al di sopra del range di normalità.

E’ chiaro che la diagnosi e il trattamento della disfunzione tiroidea in presenza di altra malattia grave non è semplice e può essere fatta solamente con l’aiuto di uno specialista. L’informazione più completa si ottiene con il dosaggio delle concentrazioni sia dell’FT<sub>4</sub> che del TSH sierico, tenendo presente che il dosaggio del TSH deve avere una sensibilità funzionale  $<0,05$  mU/L.

L’approccio migliore, tuttavia, è di evitare lo studio della funzionalità tiroidea in un paziente con malattia grave, a meno che non si ritenga che la diagnosi possa influenzare la prognosi del paziente. Il trattamento empirico di bassi livelli di  $T_4$  sierici non hanno modificato la prognosi e sono considerati attualmente come sperimentali.

---

*Noi raccomandiamo che la valutazione della funzione tiroidea in un paziente acuto venga ritardata finché la malattia grave sia risolta, a meno che il quadro clinico suggerisca la presenza di una probabile disfunzione tiroidea che potrebbe influenzare negativamente la prognosi.*

---

## Variabili del campione

**Costituenti del siero.** Emolisi, lipemia, e iperbilirubinemia in generale non influenzano significativamente gli immunodosaggi. Tuttavia, gli acidi grassi liberi possono spiazzare la tiroxina dalle proteine sieriche di trasporto, e questo spiega in parte i bassi valori di  $T_4$  sierici che vengono registrati nelle malattie “non tiroidee” (NTI) (21).

Gli anticorpi eterofili, tipicamente anticorpi umani anti-ratto (HAMA), si incontrano con una discreta frequenza. In generale, si utilizza nel kit di dosaggio, il siero di topo per neutralizzare gli HAMA ma talvolta questo può essere insufficiente per evitare dei risultati equivoci (22, 23) (vedi pag. 28).

**Raccolta e trattamento del campione.** Al fine di ottenere risultati migliori, è opportuno che i campioni di sangue siano lasciati coagulare per almeno 1 ora e quindi centrifugati; se il dosaggio non viene fatto subito è consigliato l’immagazzinamento a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La raccolta dei sieri in provetta o con gel non influenza le concentrazioni del TSH, del  $T_4$  totale o del  $T_4$  libero del siero (24, 25). Inoltre, confrontando i campioni di siero, il plasma con EDTA, o il plasma eparinizzato, e confrontando la conservazione per un breve periodo a temperatura ambiente oppure a  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  si osservava un piccolo vantaggio quando il TSH o il  $T_4$  totale venivano dosati nel siero conservato a  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le differenze erano piccole e tali da non alterare comunque l’interpretazione clinica (25).

La tiroxina conservata a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  o congelata a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  è stabile per mesi (26) e il TSH presente nel siero congelato è stabile per parecchi anni (27). Il TSH e il  $T_4$  totale sono inoltre stabili per parecchi mesi nelle macchie di sangue intero essiccato come è stato dimostrato nei programmi di screening per l’ipotiroidismo neonatale; il TSH è scarsamente più stabile del  $TT_4$  (28). Anche l’ $FT_4$  può essere dosato nelle macchie di sangue essiccato (29).

---

*Noi raccomandiamo che per il dosaggio della concentrazione di TSH e di  $T_4$  venga utilizzato il siero; se il dosaggio viene ritardato per più di un giorno, il siero dovrebbe essere conservato a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .*

---

## **Raccomandazioni per i patologi clinici**

### **Tireotropina (TSH)**

#### **Utilità clinica del dosaggio del TSH sierico**

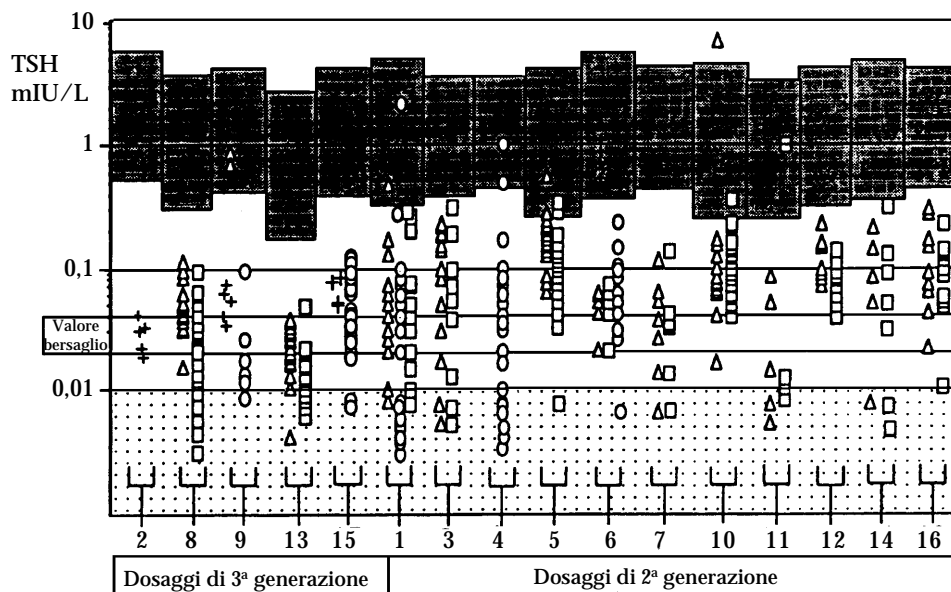
Il dosaggio della concentrazione del TSH sierico rappresenta oggi il test iniziale preferito per la valutazione dello stato tiroideo in quasi tutti i pazienti ambulatoriali (vedi pag. 5 e seguenti). Il concetto che sta alla base è che la capacità dell'ipofisi di secernere il TSH sia intatta e che lo stato tiroideo sia stabile (vedi pag. 19 e seguenti e pag. 57 e seguenti per alcune eccezioni). Questa strategia, centrata sul TSH, utilizzata in tutta questa monografia, sostituisce il "pannello tiroideo" poiché fornisce l'informazione necessaria ed è sicuramente più economica (30, 31).

La strategia centrata sul TSH riflette le profonde conoscenze che sono scaturite dall'uso dei dosaggi immunometrici del TSH più sensibili. Questi metodi hanno dimostrato che la relazione delle concentrazioni dei livelli sierici di TSH e di  $T_4$  libero sono log/lineari e ha reso possibile dimostrare che, per tutto il range della concentrazione del TSH, un dato cambiamento dei livelli dell'ormone tiroideo, anche all'interno del range di riferimento, produce una modificazione proporzionalmente maggiore della concentrazione del TSH sierico (vedi pag. 19) (32).

Come conseguenza di ciò, noi oggi abbiamo capito che i pazienti con un modesto grado di ipo- o ipertiroidismo ("subclinico") sono molto più comuni di quelli con malattia manifesta. Quelli con la malattia più modesta spesso hanno un livello di  $T_4$  sierico all'interno del range di normalità, nonostante la concentrazione del TSH sierico sia chiaramente troppo alta o troppo bassa, mentre quelli con la malattia manifesta hanno dei livelli chiaramente patologici di  $T_4$  sierico. La diagnosi di modesti gradi di disfunzione tiroidea sono estremamente importanti perché alcuni pazienti con una modesta alterazione beneficiano sicuramente del trattamento (33-36).

Con questa strategia, è necessario avere la certezza che i bassi livelli del TSH sierico trovati nell'ipertiroidismo vengano realmente dosati; la sensibilità del dosaggio è importante. Tuttavia, recenti segnalazioni hanno dimostrato che molti metodi IMA oggi in uso per il dosaggio del TSH sierico non sono sufficientemente affidabili nel range subnormale (Figura 1) (37, 38)

nonostante siano abbastanza sensibili per individuare le concentrazioni elevate di TSH sierico caratteristiche dell'ipotiroidismo primario. Questo significa che la loro sensibilità funzionale (vedi la figura 1) è scarsa a livelli bassi di TSH sierico.



**Figura 1.** Dosaggio del TSH in quattro pools di sieri umani (ciascuno con un differente simbolo) ciascuno dei quali ha una concentrazione di TSH tra 0,02 e 0,04 mU/L (range bersaglio). I risultati che vengono illustrati sono quelli che sono stati ottenuti con 16 diversi metodi IMA per il TSH sierico eseguiti in almeno 10 diversi laboratori clinici utilizzando ciascun metodo; i campioni sono stati analizzati come campioni sconosciuti. Per ciascun metodo, il range di riferimento eutiroideo indicato dal produttore viene mostrato con l'area ombreggiata-scura ed il range nell'ipertiroidismo di Graves dimostrato (37, 38) viene indicato dall'area ombreggiata più chiara. In base ai dati pubblicati e ai dati sperimentali i dosaggi sono stati raggruppati in dosaggi con sensibilità funzionale di "seconda generazione" o di "terza generazione". I metodi utilizzati sono stati: 1: Abbott IMX; 2: Sanofi Access; 3: Becton-Dickenson Simultrac; 4: Biorad CoTube; 5: BM TSH; 6: Corning ACS 180; 7: Dako Novoclone; 8: Diagnostic Products Immulite; 9: Wallac Delfia; 10: IDS Washington; 11: Kodak (ora J&J) Amerlite; 12: Kodak (ora J&J) Coated Tube; 13: Kodak (ora J&J) TSH-30; 14: Netria IRMA; 15: Nichols Chemiluminescent; 16: Serono Maiacalone.



## **Stato degli attuali metodi per il dosaggio del TSH**

La sensibilità del dosaggio del TSH è migliorata di 100 volte negli ultimi venti anni. La sensibilità, da 1 a 2 mU/L, tipica dei metodi radioimmunoologici (RIA) del TSH sviluppati agli inizi degli anni '70 (39, 40), è scesa a 0,01 sino a 0,02 mU/L, che viene raggiunta da alcuni dei metodi di dosaggio immunometrico non isotopico (IMA) oggi utilizzati (31, 41).

Questi recenti metodi, che utilizzano un anticorpo monoclonale diretto contro il TSH fissato su un supporto solido, hanno eliminato il problema della mancanza di specificità legata alla presenza di altri ormoni glicoproteici. Tuttavia, anticorpi eterofilici (23), ed altri ancora non ben definiti costituenti del siero, possono causare una perdita di specificità in alcuni sieri.

Storicamente, la "qualità" del dosaggio del TSH sierico è stata giudicata dalla capacità del dosaggio di discriminare le concentrazioni eutiroidee (circa 0,4-4,0 mU/L) dalle concentrazioni di TSH estremamente basse tipiche della tireotossicosi di Graves manifesta (spesso <0,02mU/L) (32). Oltre a questo parametro clinico, la qualità può essere giudicata da due misure della sensibilità del dosaggio che possono essere determinate sperimentalmente: la sensibilità analitica e la sensibilità funzionale.

La sensibilità analitica è una misura intra-dosaggio basata sull'imprecisione della matrice zero o della provetta in assenza di siero (42); il valore è una valutazione del più basso valore distinguibile da zero. La sensibilità funzionale viene misurata basandosi sulla valutazione inter-dosaggio dei bassi valori determinata da un protocollo standardizzato (38); generalmente è costituito da un valore più alto di quello della sensibilità analitica ed è clinicamente più importante perché riflette la sensibilità del dosaggio nell'uso pratico nell'arco di un periodo di tempo.

Va chiaramente sottolineato che la sensibilità e specificità analitica del metodo di dosaggio non è direttamente correlata alla sensibilità e specificità clinica del dosaggio nella diagnosi di una particolare malattia. Non di meno è pur vero che tanto più il dosaggio del TSH sierico è sensibile tanto più è specifica la diagnosi di ipertiroidismo.

## **Obbiettivi delle prestazioni per i dosaggi del TSH**

**Specificità.** La specificità in questo caso si riferisce alla capacità del dosaggio di misurare tutto quello che afferma di voler dosare e nient'altro. La struttura delle molecole del TSH circolanti nel sangue non è esattamente la stessa di quella che si trova nella ghiandola ipofisaria o negli estratti di ipofisi che vengono usati per la standardizzazione. (43). Gli anticorpi monoclonali in fase solida a "cattura" utilizzati nei metodi IMA per il TSH oggi in uso possono avere specificità diverse per gli epitopi delle isoforme del TSH sierico presenti in alcuni sieri rispetto a quelle degli estratti ipofisari.

Tuttavia, queste differenze sono insignificanti dal punto di vista clinico e non portano a differenze del range di riferimento.

Non di meno, la standardizzazione dovrebbe essere migliorata se lo standard fosse pesato direttamente, e fosse un'entità chimicamente definita invece di un estratto tissutale definito con unità arbitrarie. Il TSH umano ricombinante (rhTSH) costituisce questa entità (44).

---

*Noi raccomandiamo come obiettivo che in futuro venga utilizzato il TSH umano ricombinante per la standardizzazione del dosaggio del TSH sierico.*

---

La perdita di specificità non correlata al TSH, probabilmente dovuta ad anticorpi eterofilici oppure ad altri non ancora ben definiti costituenti del siero, può verificarsi ancora in alcuni sieri. E' difficile per il laboratorio prevedere questo problema; generalmente viene sospettato dal medico, che mette in allarme il laboratorio che esiste una discordanza tra i risultati del TSH e lo stato clinico del paziente. Questa differenza nella maggior parte dei casi, è dovuta ad un errore umano o tecnico, ma può anche essere causato da un inusuale costituente del siero.

---

*Noi raccomandiamo che, quando i risultati del TSH sierico sono discordanti, il laboratorio sia preparato a confermare l'identità del campione, ripetere il test con un nuovo campione, utilizzare un dosaggio differente, verificare con il parallelismo e/o suggerire la ripetizione del test dopo la soppressione con  $T_4$  per via orale o la stimolazione con TRH.*

---

**Sensibilità.** La sensibilità funzionale viene definita come il valore di TSH al quale il coefficiente di variazione inter-assay (CV) è uguale al 20%, utilizzando il profilo di precisione inter-assay (38). Questa percentuale, benché talvolta arbitraria, comprende sia le variazioni biologiche che analitiche nell'arco del tempo, riflettendo in questo modo il dosaggio nell'uso corrente, e il valore misurato, è abbastanza al di sopra della sensibilità analitica, in questo modo assicura che la concentrazione del TSH misurata è chiaramente differente da zero.

---

*Noi raccomandiamo che sia il laboratorio che i produttori utilizzino la sensibilità funzionale per definire il limite inferiore da riportare nel dosaggio del TSH.*

---

Questa misura è valida solamente se viene determinata con un protocollo (Tabella 3) che simula l'uso del TSH nella pratica clinica e utilizza un periodo di tempo clinicamente significativo.

1. Utilizza il siero umano piuttosto che del siero modificato o un siero non umano basato su matrici proteiche.
2. Utilizza concentrazioni che si estendano per il range di dosaggio proposto al di sopra del limite di sensibilità funzionale atteso, incluso un valore di 0,02 mU/L.
3. Stabilisci il profilo di precisione inter-dosaggio per dieci e più analiti di ciascun siero, eseguito in differenti dosaggi.
4. Esegui l'analisi di questi sieri a caso, in maniera non ordinata, ai fini di riflettere ogni effetto di trascinamento sui valori ottenuti con basse concentrazioni.
5. Utilizza i reagenti appartenenti a più lotti, impiega più di una calibrazione strumentale, quando valuti la precisione inter-dosaggio.
6. Utilizza un periodo di tempo clinicamente rilevante per la valutazione della precisione inter-dosaggio; per il dosaggio del TSH questo è circa da 6 a 8 settimane, per un paziente ambulatoriale.

**Tabella 3. Protocollo raccomandato per la valutazione della sensibilità funzionale.**

---

*Noi raccomandiamo che la sensibilità funzionale sia determinata con un protocollo standard.*

---

Nella pratica, numerosi fattori come la variazione da lotto a lotto dei reagenti, la stabilità del reagente, la calibrazione strumentale, e la variazione del tecnico possono causare una riduzione della precisione per il sommarsi delle diverse variazioni. Altre variabili scarsamente definite, come la temperatura, il voltaggio ecc., possono anch'esse influenzare la sensibilità funzionale (38).

Esprimere la sensibilità in termini descrittivi come "sensibile" o "ultrasensibile" non è molto utile e non dovrebbe più essere fatto. I termini "prima", "seconda" e "terza" generazione, nella quale ciascuna "generazione" del dosaggio di TSH ha una differenza di circa dieci volte la sensibilità funzionale, sono sicuramente migliori. Sfortunatamente, il valore di questi termini "generazionali" è stato intaccato dalle pratiche di marketing. Inoltre, utilizzando lo stesso metodo esiste un'ampia variazione nella sensibilità funzionale tra i differenti laboratori di patologia clinica. Questo suggerisce che alcune rivendicazioni di sensibilità funzionale di "terza generazione" il livello che è attualmente necessario per valutare in modo ottimale le basse concentrazioni del TSH nel siero, potrebbe essere altrettanto fuorviante come i termini descrittivi del tipo "ultrasensibile".

Il dosaggio di "terza generazione" del TSH sierico dovrebbe essere solo quello che ha una sensibilità funzionale  $<0.02$  mU/L. L'incapacità di utilizzare un livello di sensibilità realistico aumenta il rischio di perdere una diagnosi di ipertiroidismo (Figura 1, pag. 28).

---

*Noi raccomandiamo che la sensibilità funzionale sia utilizzata per descrivere la sensibilità di un dosaggio, piuttosto che una determinata "generazione".*

---

La sensibilità funzionale dovrebbe essere il più importante criterio della prestazione che influenza la scelta di un metodo di dosaggio del TSH nel siero poiché i metodi attuali sono sovrapponibili per la loro capacità di individuare i livelli di TSH sierici aumentati. Altri fattori, come la specificità, gli aspetti pratici dello strumento, il tempo di incubazione, il costo, il supporto tecnico, benché importanti, dovrebbero essere secondari.

Le istruzioni inserite nel kit per il dosaggio dovrebbero illustrare il profilo di precisione inter-dosaggio, valutato con un protocollo standard; stabilire la sensibilità funzionale; e dimostrare che la sensibilità funzionale può essere raggiunta da diversi laboratori nella comune pratica clinica. L'inserito non dovrebbe limitarsi ad affermare la sensibilità analitica poiché questi dati da soli possono portare i laboratori ad adottare un uguale limite di sensibilità ottimistico.

I produttori dei kits dovrebbero aiutare i laboratori di patologia clinica a stabilire i propri limiti di sensibilità funzionale con un protocollo standard sia quando il metodo viene usato per la prima volta che successivamente, ad intervalli periodici. Questo può comportare il fatto che i produttori forniscano ai clienti dei pools di sieri umani con le opportune basse concentrazioni di TSH.

I laboratori dovrebbero utilizzare degli intervalli di calibrazione che ottimizzino la sensibilità funzionale, anche se la ricalibrazione dovesse essere fatta più frequentemente di quanto raccomandato dal produttore.

---

*Noi raccomandiamo che la frequenza della calibrazione sia stabilita per ottimizzare la sensibilità funzionale.*

---

**Intervalli di riferimento.** Gli intervalli di riferimento del soggetto adulto eutiroideo sono andati progressivamente riducendosi dall'iniziale era del RIA il cui range era di 2.0 sino a 15.2 mU/L agli attuali valori che sono 0.4-4.0 mU/L (Figura 1) (38). La ridefinizione dei valori degli intervalli di riferimento riflette tre fattori: (a) il riconoscimento che le concentrazioni del TSH sierico eutiroideo hanno una distribuzione log-Gaussiana o log-normale; (b) l'esclusione di quei pazienti con una qualsiasi patologia tiroidea o dei livelli di anticorpi tiroidei anti-TPO anormali, (c) l'esclusione di quei pazienti con una storia familiare di malattia tiroidea, e l'eliminazione della cross-reattività con altri ormoni glicoproteici ipofisari grazie all'uso di anticorpi specifici monoclonali "a cattura" per la subunità-beta del TSH. Con questo approccio, con alcuni metodi il limite superiore del range di riferimento è più alto nei bambini, nei ragazzi e nelle persone più anziane rispetto agli adulti più giovani così che il range di riferimento per la concentrazione del TSH nel siero dovrebbe essere adattata all'età.

---

*Noi raccomandiamo che ciascun laboratorio utilizzi persone eutiroidee, come stabilito sopra, per verificare l'intervallo di riferimento per il proprio metodo di dosaggio del TSH nel siero.*

---

Il CLIA 1988 ha suggerito a ciascun laboratorio di verificare l'intervallo di riferimento per i propri dosaggi. L'intervallo di riferimento per la concentrazione di TSH nel siero dovrebbe essere preferibilmente stabilita utilizzando campioni ottenuti nelle stesse ore del giorno in cui vengono fatte le visite ambulatoriali (ore 8-18) benché questo non sia essenziale; come è stato detto precedentemente (vedi pag. 19 e seguenti). L'intervallo di riferimento può non tener conto del sesso o della razza.

### **Ulteriori raccomandazioni**

**Per i produttori.** I produttori dovrebbero mettere a disposizione dei propri clienti i loro dati sulla variazione da lotto a lotto e sui risultati degli studi che utilizzano il proprio metodo, senza assumere la responsabilità della validità di questi studi. Questi dati potrebbero essere forniti direttamente attraverso dei bollettini o venire inclusi in inserti all'interno dei kit.

**Per i medici.** Molti degli attuali metodi di dosaggio IMA del TSH operano, nella pratica clinica in condizioni di sensibilità sub-ottimale (38). Questo impedisce la individuazione di concentrazioni di TSH francamente al di sotto della norma e impedisce di utilizzare la strategia di studio centrata sul TSH.

Un importante parametro clinico è l'osservazione che quando un paziente ha i sintomi della malattia di Graves manifesta ci si deve attendere una concentrazione di TSH del siero estremamente bassa ( $<0,02$  mU/L). Se in questo paziente viene trovato un livello di TSH facilmente dosabile, generalmente c'è un problema col dosaggio e non con il paziente.

---

*Noi raccomandiamo che i medici lavorino insieme ai direttori del laboratorio per correlare lo stato clinico con la sensibilità funzionale del dosaggio del TSH e per risolvere i problemi avvertiti con il dosaggio del TSH.*

---

## **Ormoni tiroidei: tiroxina e triiodotironina**

### **Utilità clinica dei dosaggi del T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> nel siero**

Quando il solo dosaggio del TSH non fornisce un'accurata indicazione dello stato degli ormoni tiroidei può essere necessario dosare il T<sub>4</sub> totale o libero e, occasionalmente, il T<sub>3</sub> totale o libero. Il dosaggio del T<sub>4</sub> non è necessario nella diagnosi della più comune malattia della tiroide, l'ipotiroidismo primario, ma è utile nella diagnosi dell'ipertiroidismo e in alcune malattie della tiroide più rare e spesso nel monitoraggio della maggior parte dei pazienti con disfunzioni della tiroide (vedi pag. 5 e seguenti e pag. 57 e seguenti). I dosaggi del T<sub>3</sub> sono necessari molto raramente; essi si rendono necessari, per esempio, nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con T<sub>3</sub>-tossicosi.

### **Stato degli attuali mezzi per il dosaggio del T<sub>3</sub> e del T<sub>4</sub>**

Tutti gli attuali metodi di dosaggio degli ormoni tiroidei sono dei dosaggi immunologici che impiegano lo iodio radioattivo, un enzima, o un marcatore fluorescente o chemiluminescente attaccato ad una quantità nota di ormone o anticorpo diretto contro quell'ormone; in entrambi i casi, il dosaggio coinvolge un anticorpo ad elevata affinità specifica per l'ormone che deve essere dosato. L'ormone sierico endogeno che deve essere dosato compete con una quantità fissa di ormone che viene aggiunto per un numero fisso di siti di legame sull'anticorpo che viene anch'esso aggiunto. Il segnale del dosaggio varia in rapporto alla quantità di ormone presente nel campione originale; esso può essere direttamente o inversamente proporzionale a questo segnale a seconda della strutturazione del dosaggio.

I dosaggi del contenuto sierico di T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> **totali** cercano di bloccare il legame degli ormoni endogeni e marcati con le proteine endogene che legano la tiroxina durante l'esame; così, la reazione comporta il legame competitivo per gli anticorpi che vengono aggiunti da parte dell'ormone che viene aggiunto e dell'ormone endogeno totale, incluso quello che originariamente è legato alle proteine del siero.

I dosaggi della piccola frazione di T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> **liberi** nel siero tentano di mantenere l'equilibrio endogeno tra l'ormone libero e legato durante il dosaggio

così che solo l'ormone libero endogeno interagisca con i reagenti che sono stati aggiunti; spesso nella valutazione dell'ormone libero, viene aggiunta una quantità nota dell'analogo dell'ormone tiroideo piuttosto che l'ormone tiroideo stesso. I dosaggi commerciali attualmente disponibili per il T<sub>4</sub> danno piuttosto una stima che la concentrazione stessa e così possono dare, in alcune situazioni (vedi pag. 57 e seguenti), risultati anomali.

## **Obiettivi della prestazione per i dosaggi degli ormoni tiroidei**

**Errore sistematico analitico, imprecisione, e recupero.** Gli obiettivi della prestazione analitica basati su una informazione biologica sono importanti per il processo decisionale medico (45-48). La variabilità del dosaggio dell'ormone tiroideo è l'insieme della variazione analitica del metodo e della variazione biologica del e tra gli individui, cioè, della variazione nel soggetto (intra-individuale) e tra soggetti (inter-individuale). La media delle variazioni nel soggetto e tra i soggetti degli ormoni tiroidei nel siero è nota (45) (vedi pag. 19 e seguenti).

Gli obiettivi suggeriti per l'errore sistematico e l'imprecisione massime accettabili, derivati da queste variazioni biologiche, sono stati già riportati (47, 48)

Quando il dosaggio viene fatto per porre la diagnosi, cioè, per escludere o confermare la malattia, la variazione biologica pertinente è l'insieme delle variazioni del soggetto e tra soggetto. Quando il dosaggio viene fatto per monitorare le modificazione in un soggetto nel corso del tempo, come nel monitoraggio terapeutico, è rilevante la variazione nel soggetto (45-48).

Possono quindi essere calcolati gli obiettivi della prestazione per l'errore sistematico e la precisione. Va sottolineato che, per la maggior parte, i chimici e i biochimici hanno uno scarso controllo di questi aspetti. I produttori dei kits dovrebbero sforzarsi di andare incontro a questi obiettivi e mettere a disposizione degli utilizzatori i dati.

Le raccomandazioni riportate qui sotto derivano da dati pubblicati (45) e arrotondati a numeri interi (vedi appendice C per i calcoli specifici e i dati utilizzati).



Noi raccomandiamo che gli obiettivi della prestazione dell'errore sistematico e la precisione nel dosaggio degli ormoni tiroidei sia così riportato:

	Diagnosi		Monitoraggio	
	Errore sistematico	Imprecisione	Errore sistematico	Imprecisione
T <sub>4</sub> libero	<4%	<8%	<2%	<5%
T <sub>4</sub> totale	<3%	<6%	<1%	<3
T <sub>3</sub> libero	<6%	<12%	<2%	<4%
T <sub>3</sub> totale	<6%	<12%	<5%	<5

**Recupero.** Gli obiettivi per i recuperi analitici potrebbero ragionevolmente essere definiti come il 100% di recupero più l'obiettivo per l'errore sistematico massimo.

### Ranges di lavoro

Un range di lavoro ideale (il range tra i limiti superiori ed inferiori di quantificazione) dovrebbe essere un range che comprenda tutti i valori del paziente. Attualmente, questo non è stato raggiunto per i dosaggi degli ormoni tiroidei. Nondimeno, è sicuramente auspicabile che il range di lavoro comprendano quanti più pazienti con malattie della tiroide non trattati perchè i dosaggi sono utili per confermare la diagnosi e talvolta per monitorare la iniziale terapia della malattia tiroidea, per esempio, l'ipertiroidismo (vedi pag. 5 e seguenti).

I dati pubblicati (49) di T<sub>4</sub> totale e libero nel siero nell'ipotiroidismo non trattato (n = 42) mostrano che il T<sub>4</sub> libero varia da <2-7 ng/L (<0,2-0,7 ng/dL) e il T<sub>4</sub> totale da <5-69 µg/L (<0,5-6,9 µg/dL) (49). Allo stesso modo, nell'ipertiroidismo non trattato (n= 30) il T<sub>4</sub> libero variava da 32-478 ng/L (3,2-47,8 ng/dL) e il T<sub>4</sub> totale da 102-324 µg/L (10,2-32,4 µg/dL). I valori normali erano 8-27 ng/L (0,8-2,7 ng/dL) per il T<sub>4</sub> libero e 53-114 µg/L (5,3-11,4 µg/dL) per il T<sub>4</sub> totale.

Se arbitrariamente si uniscono il 75% dei valori superiori trovati nell'ipotiroidismo trattato con il 75% dei valori trovati nell'ipertiroidismo non trattato, il range di questi valori è 0,1 ng/dL sino a 15,0 ng/dL per il T<sub>4</sub> libero del siero e 1,0 µg/dL e 24,0 µg/dL per il T<sub>4</sub> totale. Questi valori possono essere utilizzati come obiettivo per i ranges di lavoro. Questo approccio

si basa sulle osservazioni cliniche ed è un ragionevole compromesso tra l'ideale e il raggiungibile. La conseguenza degli obiettivi raccomandati per un range di lavoro in termini di limiti di intervallo di riferimento rilevanti è logica perchè gli intervalli di riferimento variano a seconda dei metodi.

Queste raccomandazioni vengono presentate di seguito.

Poichè i dosaggi del  $T_3$  totale e libero nel siero non sono necessari per la diagnosi o per il monitoraggio terapeutico dell'ipotiroidismo, dovrebbe essere accettabile stabilire l'obiettivo del limite più basso, per il range di lavoro, per il dosaggio del  $T_3$  al 50% del limite inferiore dell'intervallo di riferimento. Poichè il dosaggio del  $T_3$  nel siero potrà essere occasionalmente necessario per la diagnosi e per il monitoraggio terapeutico della tossicosi a  $T_3$ , e poichè l'incremento del  $T_3$  nell'ipertiroidismo è proporzionalmente grande o più grande di quello del  $T_4$ , l'obiettivo per il limite superiore del range di lavoro, per il dosaggio del  $T_3$  totale e libero, dovrebbe essere alto o più alto di quello stabilito per il  $T_4$  totale e libero (50).

I sieri con valori dosati al di sopra del range di lavoro dei dosaggi del  $T_4$  totale e  $T_3$  totale sierici possono essere diluiti per ottenere dei valori all'interno del range di lavoro. I sieri con valori elevati di  $T_4$  libero e  $T_3$  libero non possono essere diluiti per ottenere dei valori riportabili poichè la diluizione di questi sieri determina uno sproporzionato cambiamento nel valore di questi stessi (51). Perciò, gli obiettivi per i limiti superiori del range di lavoro sarà più severo per i dosaggi sierici degli ormoni liberi rispetto agli ormoni totali. I metodi diretti di dialisi all'equilibrio per il dosaggio degli ormoni liberi rappresentano una delle eccezioni, poichè i dializzati possono essere diluiti prima del dosaggio immunologico.

---

*Noi raccomandiamo che gli obiettivi per il range di lavoro del dosaggio degli ormoni tiroidei sia, con riferimento all'intervallo di riferimento:*

- $T_4$  libero: 15% del limite inferiore sino al 550% del limite superiore
  - $T_4$  totale: 20% del limite inferiore sino al 200% del limite superiore
  - $T_3$  libero: 50% del limite inferiore sino al 550% del limite superiore
  - $T_3$  totale: 50% del limite inferiore sino al 200% del limite superiore
-

## **Specificità**

Poichè non c'è ragione di credere che la cross-reattività sia un problema, negli attuali dosaggi degli ormoni tiroidei gli obiettivi per la cross-reattività possono essere derivati dai metodi modernissimi. Con la disponibilità di anticorpi policlonali purificati per affinità ed anticorpi monoclonali, sono state raggiunte con numerosi metodi delle cross-reattività inferiori allo 0,1% per T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> con tutti i precursori iodinati studiati e i metaboliti della L-tiroxina (52). Questo rappresenta, perciò, un obiettivo auspicabile e raggiungibile di massima cross-reattività.

Le cross-reattività dovrebbero essere determinate sia al 50% che all'80% del massimo legame del marcante nel dosaggio dell'ormone tiroideo poichè le curve di cross-reattività spesso non sono parallele con le curve standard. Il produttore dovrebbe determinare queste cross-reattività ma la responsabilità che questi dati siano validi è del laboratorio.

---

*Noi raccomandiamo che il grado di cross-reattività ammissibile degli ormoni tiroidei con altri composti iodinati simili nel dosaggio di questi ormoni sia <0,1% al 50% e all'80% del massimo legame del marcante.*

---

## **Parallelismo**

Poichè il problema degli effetti matrici sui dosaggi degli ormoni tiroidei è critico (51-53) deve essere preso in considerazione anche il parallelismo.

Quando deve essere testato il parallelismo tra l'analita nei campioni sconosciuti e l'analita nelle soluzioni standard, la matrice chimica (soprattutto, la concentrazione proteica) della soluzione con la quale i campioni con una alta concentrazione di ormone sono diluiti deve essere molto simile alla matrice chimica dei campioni sconosciuti. Altrimenti, la concentrazione dell'analita e la composizione matrice varieranno allo stesso tempo, rendendo impossibile distinguere il non-parallelismo dell'analita dai progressivi effetti della matrice.

Quando devono essere studiati gli effetti matrici, la concentrazione dell'analita nel diluente deve essere uguale a del campione ricco in ormone.

Anche in questo caso, è preferibile che il produttore fornisca i dati sul parallelismo e gli effetti matrici ma la responsabilità per verificare questi è del laboratorio.

---

*Noi raccomandiamo che le determinazioni degli ormoni tiroidei nel range di lavoro di un dosaggio si dimostrino andare in parallelo con le concentrazioni dell'ormone calcolate nei campioni diluiti con un diluente senza ormone che non altera sostanzialmente la matrice chimica.*

---

## **Interferenze**

L'obiettivo ideale per le interferenze nei dosaggio degli ormoni tiroidei dovrebbe essere zero da parte di qualsiasi composto in qualsiasi siero ed a qualsiasi concentrazione. Gli studi messi a disposizione degli operatori variano notevolmente nel numero dei composti studiati e nelle concentrazioni utilizzate. Non sono facilmente disponibili dei dati con i quali ottenere gli obiettivi numerici razionali per composti specifici a specifiche concentrazioni.

Gli auto anticorpi contro il  $T_4$  e  $T_3$  interferiscono con tutti i metodi per il dosaggio del  $T_4$  e del  $T_3$  e con la maggior parte di quelli per il dosaggio del  $T_3$  e  $T_4$  libero ma, fortunatamente, sono poco comuni. Essi non interferiscono con i metodi diretti di dialisi all'equilibrio per il  $T_3$  e il  $T_4$  liberi poiché questi metodi separano gli auto anticorpi dagli ormoni liberi prima del dosaggio.

---

*Noi raccomandiamo che i produttori forniscano una lista completa di tutte le sostanze interferenti conosciute, ai livelli di ormoni tiroidei fisiologici e patologici, specificando l'importanza ed il tipo del conseguente errore.*

---

## **Calibrazione**

E' chiaramente auspicabile standardizzare la calibrazione per tutti i metodi utilizzati per il dosaggio degli ormoni tiroidei. Oggi sono facilmente disponibili le preparazioni altamente purificate di L-tiroxina e di L-triiodotironina cristalline con le quali è possibile standardizzare le calibrazioni del dosaggio degli ormoni tiroidei. La farmacopea degli Stati Uniti (1621 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852) fornisce queste preparazioni di riferimento (52).

---

*Noi raccomandiamo che tutti i produttori standardizzino i dosaggi di  $T_3$  e  $T_4$  rispetto a un singolo preparato di riferimento per ciascuno.*

---

### **Raffronto dei metodi correnti rispetto ai metodi raccomandati**

Se si paragonano le prestazioni analitiche dei numerosi dosaggi degli ormoni tiroidei oggi disponibili, rispetto agli obiettivi raccomandati recentemente, risultano subito delle disparità, specialmente rispetto all'errore sistematico massimo, alla imprecisione massima e al recupero analitico (51 - 53). Per esempio la figura 2 mostra che ai livelli stimati di  $T_4$  libero all'interno dell'intervallo di riferimento, pur utilizzando gli attuali dosaggi, il %CV è spesso significativamente al di sopra dell'8% raccomandato (52).

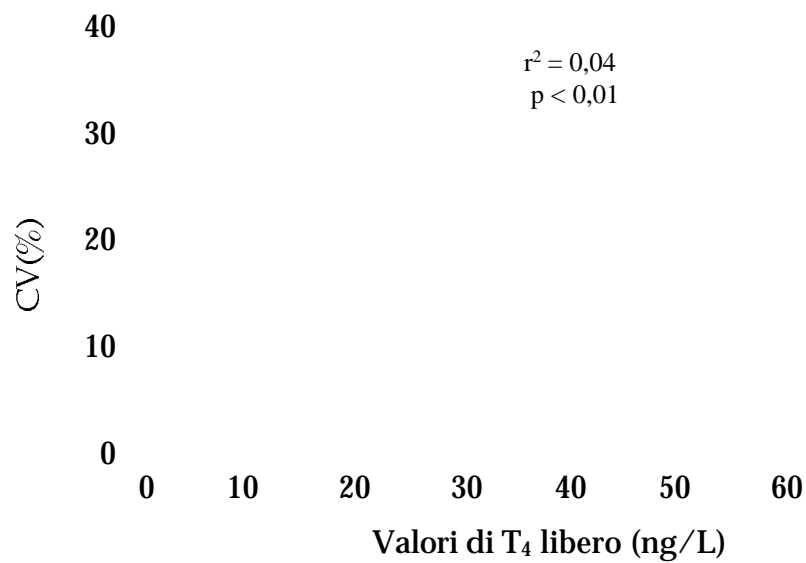
Il recupero analitico e l'errore sistematico possono variare tra i diversi metodi, anche quando la concentrazione di  $T_4$  libero viene mantenuto costante. Per esempio, la figura 3 mostra che il  $T_4$  libero stimato era sostanzialmente più basso della sua concentrazione reale in tre dei quattro metodi, quando la percentuale del  $T_4$  totale legato alle proteine diminuiva (53) e in due dei tre metodi quando la concentrazione delle proteine totali era aumentata (figura 4, pag. 44) (52). Non sono disponibili studi completi paragonabili per l'errore sistematico nel dosaggi del  $T_3$  totale e libero, ma è verosimile che esistano gli stessi problemi (54).

---

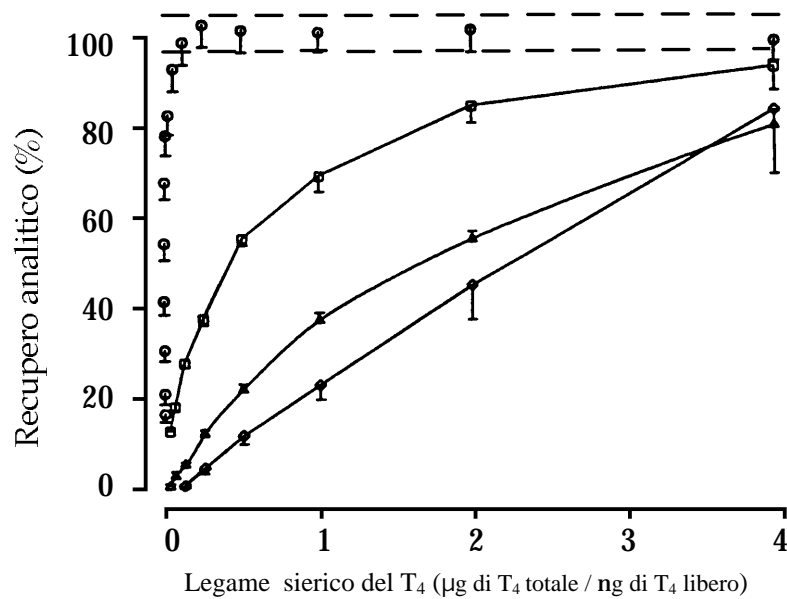
*Noi raccomandiamo che i produttori, quando riportano il recupero analitico includano il dosaggio delle proteine che legano il  $T_4$  (tiroxine-binding globulin, transtiretina e albumina) e i valori del legame degli ormoni tiroidei alle proteine.*

---

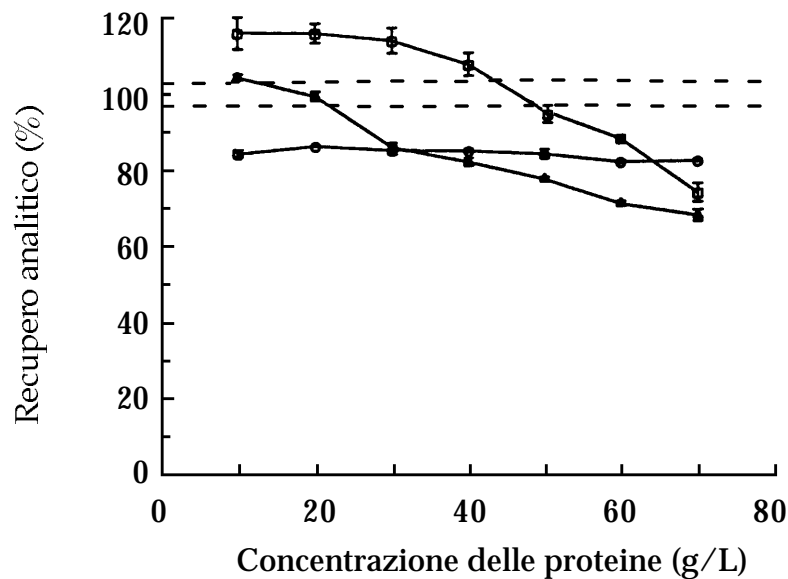
Benché alcuni dei dosaggi non raggiungano le prestazioni standard raccomandate in questa monografia, alcuni lo fanno; gli obiettivi non sono soltanto auspicabili, ma raggiungibili.



**Figura 2. Imprecisione globale degli odierni dosaggi del T<sub>4</sub> libero nel siero. La linea orizzontale spezzata rappresenta un CV dell'8%, l'obiettivo di imprecisione massima raccomandato quando il T<sub>4</sub> libero viene utilizzato per la diagnosi (52).**



**Figura 3. Recuperi analitici in quattro metodi per il dosaggio del T4 libero come funzione del legame delle proteine sieriche del T4. L'errore sistematico tra i metodi, e i recuperi analitici all'interno del singolo metodo, variavano con il legame delle proteine sieriche del T4 (determinato come rapporto della concentrazione del T4 totale rispetto alla concentrazione di T4 libero). Le concentrazioni di T4 libero nel campione in esame erano identiche a tutti i livelli di legame del T4 sierico. Le linee orizzontali interrotte rappresentano i recuperi analitici del 96% e del 104% (obiettivi raccomandati quando il dosaggio del T4 libero viene utilizzato per la diagnosi). Il valore del 100% del recupero analitico è stato determinato con un dosaggio immunologico del T4 in un dializzato all'equilibrio dei preparati utilizzati nello studio [calcolato dai dati in (53)].**



**Figura 4. Recuperi analitici in tre metodi per il dosaggio del T4 totale quando le concentrazioni delle proteine del siero variavano. I recuperi variavano tra il 66% e il 116% in relazione alla concentrazioni delle proteine sieriche. Ad ogni particolare concentrazione proteica si verificava un errore sistematico tra i metodi. Con due metodi in particolare c'era un errore sistematico del metodo quando le concentrazioni proteiche variavano. I recuperi analitici del 97% e del 103% sono indicati dalle linee orizzontali interrotte (sono obiettivi raccomandati quando il dosaggio del T4 totale viene utilizzato per la diagnosi). Il valore per il recupero del 100% veniva determinato dalla massa della L-Tiroxina dissolta in soluzioni di proteine-sieriche prive di T4. [calcolate dai dati in (52)].**



## **Tireoglobulina**

### **Utilità Clinica del Dosaggio della Tireoglobulina**

La Tireoglobulina (Tg) è la sede molecolare della normale sintesi degli ormoni tiroidei e, nella fisiopatologia della tiroide, viene coinvolta nella patogenesi della patologia tiroidea autoimmune e, raramente, nei difetti biosintetici su base genetica che determinano degli errori congeniti del metabolismo dell'ormone tiroideo.

Il livello sierico della Tg riflette tre principali fattori: 1) la massa di tessuto tiroideo è grossolanamente proporzionale al livello della Tg nel siero, 2) l'infiammazione o la distruzione del tessuto della tiroide può causare la secrezione di Tg; 3) la stimolazione del recettore del TSH sia da parte del TSH che degli anticorpi stimolanti può anch'esso indurre la secrezione di Tg.

Così, benché la Tg circolante origini solamente nel tessuto tiroideo, l'aumentato livello di Tg nel siero non è specifico di una malattia specifica; il dosaggio della concentrazione della Tg nel siero ha così una utilità clinica limitata.

Il dosaggio della Tg viene utilizzato principalmente come marker tumorale dopo il trattamento dei pazienti con una diagnosi accertata di carcinoma differenziato della tiroide. A questo punto, un livello elevato, o un incremento dei livelli serici di Tg, indicano la persistenza o la ricorrenza della malattia.

### **Stato degli attuali metodi di dosaggi della Tg**

Il dosaggio della Tg nel siero rappresenta una sfida tecnica. Attualmente, sono diventati più popolari i dosaggi immunometrici (IMA) rispetto ai dosaggi immunologici (RIA), poiché la metodologia IMA ha il vantaggio pratico di un più breve tempo di incubazione rispetto al RIA, un più ampio range di lavoro, ed un anticorpo marcato più stabile, meno suscettibile al danno legato alla marcatura. La maggior parte degli IMA per la Tg sono isotopici (IRMA) benché stanno diventando sempre più disponibili dosaggi non-isotopici immunochemiluminometrici (ICMA) con una maggiore durata dei reagenti ed la possibilità di automazione.

Il valore clinico dei dosaggi della Tg nel siero, già limitato al cancro della tiroide, è ulteriormente limitato da numerosi problemi tecnici. Questi includono la mancanza di uno standard accettato da tutti, una sensibilità subottimale, una scarsa precisione inter-dosaggio, l'interferenza da parte degli auto-anticorpi contro la tireoglobulina (TgAb) (quando sono presenti), e il cosiddetto effetto "gancio".

### **Obiettivi per le prestazioni di un dosaggio per la Tg**

**Standardizzazione.** I valori sierici della Tg, misurati con differenti metodi IMA o RIA, variano sino al 65% (55). Un recente sforzo collaborativo, sponsorizzato dal Community Bureau of Reference (CBR) della Commissione delle Comunità Europee (CEC) ha sviluppato un nuovo preparato di riferimento per la Tg (che può essere ottenuto dal dottor Christos Profilis, BCR, Rue de la Loi 200, B 1049 Brussels, Belgio) (56). L'uso di questo standard CBR riduce la variabilità (CV) tra i metodi da  $42,9 \pm 3,9\%$  (SE) a  $28,8 \pm 3,4\%$  (57).

La variabilità tra i metodi che rimane dopo la standardizzazione CBR riflette presumibilmente le differenti specificità degli anticorpi contro la tireoglobulina (Tg) utilizzati nei vari metodi e rimarrà, poiché non è pratico richiedere che tutti i metodi utilizzino gli stessi anticorpi.

L'uso universale della standardizzazione CBR potrebbe essere un vantaggio quando si paragonano delle pubblicazioni scientifiche, ma ha la potenzialità di distruggere il valore di un monitoraggio quantitativo seriale della Tg sierica in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide. E' estremamente importante che il medico sia informato prima che il laboratorio cambi il metodo o la standardizzazione del dosaggio della Tg, così che abbia l'opportunità di stabilire un nuovo punto di partenza per ciascun paziente.

**Sensibilità.** Molti metodi oggi utilizzati per la Tg hanno un sensibilità subottimale, come giudicato dalla incapacità di identificare un limite inferiore di normalità nel range eutiroideo. Tutti i metodi di dosaggio della Tg dovrebbero essere capaci di individuare la Tg nel siero di tutti i soggetti normali, anche quando il TSH è soppresso (58). Questo livello di sensibilità diventerà più importante nel follow up di pazienti con carcinoma della tiroide operato, perché dopo la tiroidectomia totale il livello di Tg desiderabile è zero. E' evidente la necessità di dosaggi più precisi e sensibili della Tg nel siero.

Inoltre, poiché gli attuali metodi non hanno una standardizzazione uniforme, non può essere calcolato un valore numerico per paragonare la sensibilità dei differenti metodi. Uno studio recente che utilizzava il TSH umano ricombinante (rhTSH) per stimolare un incremento dei livelli sierici di Tg ha suggerito che i dosaggi ICMA non isotopici della Tg, come per il dosaggio del TSH, possa essere più sensibile dei metodi isotopici (IRMA) (44).

La precisione ai bassi valori determina la sensibilità funzionale di un dosaggio ed è importante quando sono attesi dei valori vicino allo zero (59).

Come per il dosaggio del TSH nel siero, è possibile definire la sensibilità funzionale del dosaggio della Tg come il valore determinato quando il CV interdosaggio è del 20%, purché venga utilizzato un protocollo clinico pertinente (59) (vedi pag. 31). Questo richiede che la precisione venga valutata con sieri umani negativi per i TgAb per un intervallo da 6 a 12 mesi, come quello utilizzato per monitorizzare i pazienti con carcinoma differenziato della tiroide .

Idealmente, noi potremmo essere capaci di determinare la sensibilità fisiologica del dosaggio di Tg, cioè determinare quanto il metodo discrimina bene tra la sensibilità e il limite di sensibilità funzionale e il livello di una persona normale la cui concentrazione di TSH nel siero è stata soppressa con il T<sub>4</sub>.

**Intervallo di riferimento.** I valori della Tg nel siero hanno una distribuzione log-normale nelle persone eutiroidee (60). Le persone che vengono scelte per stabilire un valore normale dovrebbero essere selezionate attentamente; dovrebbero essere escluse quelle persone con una storia personale o familiare di malattia tiroidea; valori anormali di autoanticorpi tiroidei (anti-TPO dosati con metodo IMA), o i fumatori così come quelli che assumono T<sub>4</sub> per via orale per qualsiasi ragione.

Anche quando vengono stabiliti dei valori normali, non esiste un valore normale appropriato per il livello della tireoglobulina in paziente che ha avuto un carcinoma differenziato della tiroide, perché, come sottolineato, essi non dovrebbero aver alcuna tireoglobulina in circolo dopo la tiroidectomia totale. La reale interpretazione di un risultato della Tg nel siero è tuttavia alterata da fattori clinici come la radicalità della tiroidectomia, della terapia con lo iodio, e i livelli circolanti di TSH sierico. Va sottolineato che l'andamento del livello sierico della Tg nel tempo, durante il trattamento soppressivo dei livelli sierici del TSH con il T<sub>4</sub> per via orale, è più importante del singolo valore.

**Anticorpi contro la Tg.** I TgAb presenti in alcuni sieri possono interferire, sia con i metodi RIA che IMA, nel dosaggio della Tg. Gli studi di recupero

non individuano in modo certo questa interferenza e non dovrebbero essere utilizzati (57). La presenza di TgAb può portare sia ad una sovrastima che ad una sottostima di reale valore; con i più recenti metodi IMA, generalmente vengono sottostimati.

**Effetto “gancio”.** L’effetto “gancio” è il termine che viene utilizzato per un risultato inappropriatamente basso quando un campione di siero contiene per la verità livelli molto alti; così, mentre la reale concentrazione aumenta a livelli abbastanza alti, il valore che viene riportato, piuttosto che essere linearmente più alto, “curva in giù”, ha il valore più basso di quello reale. Un valore di Tg falsamente basso, che deriva da un dosaggio con un effetto “gancio” (57,61) è estremamente rilevante quando si verifica nel siero del paziente con carcinoma tiroideo metastatico o nell’agoaspirato di una massa laterale del collo (62).

Un effetto “gancio” non riconosciuto può essere ridotto al minimo. In un metodo IMA è possibile verificare per esempio la concordanza di due diluizioni, per esempio, un campione non diluito e uno diluito 1/10, o utilizzare un pool di campioni insieme in ciascun dosaggio (57,63); con il metodo RIA uno può verificare periodicamente il limite superiore del dosaggio per il parallelismo con diluizione dei sieri noti che contengono elevate concentrazioni di Tg.

## **Raccomandazioni**

**Per i produttori.** I produttori dovrebbero definire le caratteristiche realistiche delle prestazioni del metodo del dosaggio della Tg e dimostrare che le prestazioni che vengono dichiarate possono essere ottenute in numerosi laboratori clinici.

I produttori dovrebbero inoltre determinare se il metodo fornisce un valore corretto quando i sieri sono positivi per i TgAb. Poiché il recupero della Tg non è affidabile in tali sieri, potranno essere utili le correlazioni tra i livelli di Tg dosati nel siero e lo stato clinico del paziente con carcinoma tiroideo metastatico ma con valori normali di TSH per decidere se il metodo può dare dei valori affidabili dei livelli sierici di Tg nel siero di pazienti positivi per i TgAb.

---

*Noi raccomandiamo che il produttore definisca e se possibile includa nei kit del dosaggio della Tg, i dati su: la sensibilità; l'intervallo di riferimento; il range in persone con cancro della tiroide trattato; e la natura dell'interferenza da parte dei TgAb.*

---

Noi consigliamo l'uso dello standard CBR della Tg, ma, qualora non venisse usato, è necessario utilizzare il fattore di correzione che si basi sullo standard CBR; questo faciliterà il raffronto dei risultati della Tg nel siero tra i laboratori.

---

*Noi raccomandiamo l'uso dello standard CBR, o l'uso di un appropriato fattore di correzione basato su questo standard, a valori bassi, medi ed elevati, degli standard del dosaggio.*

---

**Per i laboratori.** Le caratteristiche dei metodi di dosaggio della Tg hanno avuto un importante impatto nel trattamento dei pazienti con carcinoma differenziato tiroideo, sia con riferimento al costo-beneficio che alla potenziale morbilità e mortalità.

---

*Noi raccomandiamo che un metodo per il dosaggio della Tg venga cambiato solamente dopo aver consultato gli endocrinologi e se esistono delle informazioni complete sulla validazione e le prestazioni del dosaggio.*

---

Il laboratorio dovrebbe, utilizzando le informazioni avute dal produttore e dal clinico, definire le prestazioni caratteristiche del dosaggio della Tg e validare la sua utilità clinica così che le concentrazioni segnalate inducano una risposta clinica appropriata, specialmente quando i pazienti sono positivi per i TgAb.

---

*Noi raccomandiamo che per il dosaggio della Tg il laboratorio definisca degli intervalli di riferimento utilizzando i limiti di confidenza, definisca la sensibilità funzionale, e riduca al minimo l'effetto "gancio".*

---

Il laboratorio deve inoltre ridurre al minimo l'effetto dell'interferenza da parte dei TgAb.

Noi raccomandiamo che in ciascun campione dosato per la Tg vengano anche dosati i TgAb per mezzo di un immuno dosaggio e che la concentrazione di TgAb venga riportata quando positiva.

Il metodo dovrebbe inoltre stabilire se l'interferenza dei TgAb causa una sotto - stima del livello sierico della Tg.

---

**Per i medici.** L'affidabilità del dosaggio della Tg nel siero influenza il trattamento clinico dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide accertato.

---

Noi raccomandiamo che i dosaggi seriati della Tg, vengano eseguiti nello stesso paziente con lo stesso metodo, preferibilmente nello stesso laboratorio.

---

Un metodo affidabile e sensibile riduce al minimo indagini diagnostiche costose. L'affidabilità viene influenzata sia dal metodo che dal laboratorio che viene scelto, poiché i valori con differenti metodi non sono interscambiabili anche quando vengono standardizzati con lo stesso preparato di riferimento CBR.

---

Noi raccomandiamo che un laboratorio venga scelto per il dosaggio della Tg basandosi sulla bassa sensibilità funzionale, la capacità di soddisfare le raccomandazioni appena fatte per i laboratori, e l'abilità di conservare o riprendere i campioni per dosarli nuovamente e confrontarli con un campione successivo.

---

## Anticorpi tiroidei

### Utilità clinica del dosaggio degli Autoanticorpi Tiroidei

La malattia primaria della tiroide si sviluppa generalmente quale risultato di un processo autoimmune nel quale gli anticorpi vengono prodotti contro uno o più dei tre antigeni specifici della tiroide: perossidasi tiroidea (TPO), tireoglobulina (Tg) e recettori del TSH (TR). Questi anticorpi possono causare sia una disfunzione tiroidea in modo diretto, per esempio l'ipertiroidismo della malattia di Graves, causata da anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) o essere strettamente associati con il processo distruttivo autoimmune nell'ipotiroidismo secondario alla malattia di Hashimoto o tiroidite atrofica, si tratta di anticorpi diretti contro la Tg (TgAb) o contro la TPO (TPOAb). La tabella 4 mostra le malattie tiroidee nelle quali questi anticorpi sono comunemente presenti. Tuttavia non sempre il loro dosaggio ha una utilità clinica.

Malattia della tiroide	TPOAb	TgAb	TRAb
Tiroidite di Hashimoto	+	+	-
Tiroidite atrofica	+	+	-
Tiroidite postpartum	+	+	-
Malattia di Graves	+	+	+
Gravidanza con malattia di Graves presente o precedente	+	+	+
Carcinoma tiroideo	+	+	-

**Tabella 4. Autoanticorpi tiroidei presenti comunemente nel corso di varie malattie tiroidee.**

## Stato degli attuali dosaggi degli auto anticorpi

L'uso diagnostico e prognostico degli autoanticorpi tiroidei è stato impedito da problemi metodologici come la specificità e sensibilità subottimale e una standardizzazione tra i laboratori e internazionale inadeguata (64). Così è difficile fare dei paragoni, tra i vari metodi attualmente in uso, sulla sensibilità analitica e i profili di sensibilità e precisione.

**Nomenclatura.** C'è stata una proliferazione della nomenclatura usata per gli anticorpi tiroidei. I termini utilizzati qui, TPOAb, TgAb e TRAb sono quelli più ampiamente utilizzati (57, 64, 65).

**Anticorpi contro la Tireoperossidasi (TPOAb).** Gli anticorpi TPO erano conosciuti inizialmente come anticorpi anti-microsomi (AMA). Le tecniche più vecchie per misurare gli AMA utilizzavano i microsomi di tiroide umana come fonte dell'antigene per sviluppare l'immunofluorescenza, le emazie in immunoagglutinazione passiva e i metodi di immuno assorbimento enzimatico (64). L'antigene microsomiale è stato identificato come TPO (66).

Poiché le tecniche basate sui microsomi della tiroide sono talvolta non specifiche e soggette all'interferenza di vari fattori, i dosaggi basati sulla stessa TPO sono preferibili benché nella pratica clinica di routine l'utilità sia del dosaggio degli anti-TPO o che degli anti-microsomi, sia praticamente equivalente.

---

*Noi raccomandiamo che i dosaggi specifici per i TPOAb vengano usati preferibilmente rispetto ai dosaggi meno specifici degli anticorpi microsomiali (AMA).*

---

I dosaggi per i TPOAb possono essere effettuati sia con metodo radioimmunologico (RIA) che immunometrico (IMA) (64). Gli antigeni utilizzati per il dosaggio possono essere umani, di maiale o, più recentemente, la TPO umana ricombinante. La maggior parte degli attuali immunodosaggi dei TPOAb sono quantizzati in unità internazionali(U/L) utilizzando la preparazione di riferimento MRC 66/387. Nonostante l'uso dello stesso standard, la specificità dei vari dosaggi appare diversa e principi metodologici che stanno alla base dei vari dosaggi, così come la purezza dell'antigene TPO, sembrano influenzare le prestazioni del dosaggio. I coefficienti di variazione tra i vari metodi sono compresi tra il 65% e l'87%.



La sensibilità analitica della maggior parte dei metodi varia dallo 0,3 all'1,0% U/L; tuttavia, poiché le sensibilità funzionali non sono state segnalate è difficile fare dei paragoni delle stime della precisione inter-dosaggio eccetto per i valori facilmente individuati in un dosaggio che viene studiato.

L'intervallo di riferimento normale per il dosaggio dei TPOAb rimane controverso. Quando vengono utilizzati dei metodi molto sensibili, i TPOAb e/o altri autoanticorpi tiroidei vengono individuati in molte persone sane con funzione tiroidea assolutamente normale; così il significato biologico di bassi livelli di TPOAb non è chiaro. I bassi livelli di TPOAb potrebbero essere delle varianti normali, dei falsi positivi, o riflettere una vera autoimmunità tiroidea. D'altra parte, non ci sono dubbi che la maggior parte dei pazienti con malattie della tiroide su base autoimmune, come la malattia di Hashimoto, le tiroiditi, le tiroiditi atrofiche, le tiroiditi postpartum, o la malattia di Graves, hanno dei TPOAb dosabili. La variabilità dei valori riportata per la specificità e sensibilità diagnostica dei dosaggi dei TPOAb in queste condizioni è largamente correlata alle variabili inter-dosaggio, come detto, e a differenti livelli di cut-off utilizzati per diagnosticare la positività dei TPOAb (67,68).

**Anticorpi antitireoglobulina (TgAb).** Come per i TPOAb, i metodi per il TgAb nel siero, hanno subito una evoluzione partendo dal dosaggio relativamente insensibile delle emazie sensibilizzate in emoagglutinazione al più sensibile metodo radioimmunologico e, più recentemente, alle tecniche IMA chemiluminescenti (Spencer CA, dati non pubblicati). Alcuni metodi sono calibrati con il preparato di riferimento MRC 65/93 mentre altri metodi hanno utilizzato la cromatografia per affinità della Tg oppure dei calibratori realizzati "in casa" da un insieme di sieri di pazienti positivi per i TgAb (64, 69). Come per le metodiche per i TPOAb, l'uso dello stesso standard non ha assicurato che i diversi metodi siano quantitativamente simili. La variabilità tra metodo, dei valori di TgAb nel siero riflette probabilmente le differenze qualitative nella affinità dell'anticorpo nei differenti campioni di siero dei pazienti con difetti immunologici diversi oppure a differenti matrici tra i mezzi utilizzati per la diluizione (70). Come per il dosaggio dei TPOAb, la sensibilità funzionale non è stata valutata ed è difficile da paragonare la precisione inter dosaggio dei diversi metodi.

Quando vengono utilizzate delle tecniche sensibili, anche in questo caso viene trovata una elevata prevalenza di TgAb negli adulti senza apparente malattia tiroidea (71); il significato clinico di bassi livelli di TgAb non è chiaro. Poiché i TgAb sono frequentemente associati ai TPOAb, in pazienti con malattia tiroidea autoimmune, il dosaggio di TgAb aggiunge una scarsa informazione diagnostica alla definizione di una sospettata disfunzione

tiroidea (36). E' fondamentale la disponibilità di metodi sensibili per la ricerca dei TgAb nel siero, al fine di identificare i sieri con TgAb che possono interferire con il dosaggio della tireoglobulina nel siero (57, 72, 73).

**Anticorpi contro i recettori del TSH (TRAb).** I metodi per il dosaggio degli anticorpi contro i recettori del TSH sono ancora più vari di quelli utilizzati per i TgAb e per i TPOAb poiché comprendono vari dosaggi biologici e differenti tipi di dosaggi recettoriali. Non è noto quale sia l'esatto epitope(i) presente sul recettore del TSH che reagisce nei vari tipi di dosaggio.

Le azioni biologiche dei TRAb sono eterogenee e comprendono la stimolazione ed il blocco del recettore della tireotropina, la stimolazione della crescita della tiroide, e l'inibizione del legame del TSH. L'azione biologica dei TRAb del singolo paziente può cambiare nel corso del tempo, per esempio dal blocco si può passare alla stimolazione del recettore del TSH.

Recentemente è stata fatta una revisione dei metodi che attualmente vengono utilizzati per misurare i TRAb e il loro valore clinico (74). Gli unici metodi commercialmente disponibili si basano sulla capacità delle immunoglobuline di inibire il legame alla tiroide (TBII) e viene espressa come percentuale di inibizione del legame del TSH bovino marcato con  $^{125}\text{I}$  al preparato con il recettore del TSH. Non esiste nessun preparato di riferimento internazionale e i valori ottenuti dipendono così dal metodo individuale e dalla popolazione di riferimento utilizzata al fine di determinare il cut-off per la positività.

Il livello di positività dei TRAb dipende dalla strutturazione del metodo. Il valore può essere più di 2SD o meno di 2SD dalla media di un gruppo di persone normali a seconda che venga cercata l'azione stimolante o inibente. La precisione è estremamente variabile e raramente è stata posta in relazione con il livello di positività.

Il dosaggio dei TRAb è stato fondamentalmente utilizzato per diagnosticare o prevedere la recidiva della malattia di Graves; studi recenti suggeriscono che i TRAb forniscono scarse informazioni cliniche (74). Il valore clinico marginale associato all'elevato costo, tipico di questi test, (almeno negli Stati Uniti) suggeriscono che il dosaggio dei TRAb non sia utile nella diagnosi e nel trattamento dell'ipertiroidismo del morbo di Graves. Tuttavia, il dosaggio dei TRAb è sicuramente utile nella donna gravida con una storia passata o presente di malattia di Graves; infatti permette di valutare i rischi di tireotossicosi fetale secondaria al passaggio transplacentare dei TRAb materni (75).

In questa condizione clinica è importante utilizzare un metodo per determinare sia i TRAb capaci di stimolare i recettori del TSH che quelli che li bloccano.

### **Obiettivi delle Prestazione per gli Autoanticorpi**

**Specificità e standardizzazione.** La specificità dei metodi per il dosaggio dei TPOAb, TgAb e TRAb varia enormemente. Alla composizione di questo problema contribuisce il fatto che la maggior parte dei sieri con autoanticorpi tiroidei contiene numerose immunoglobuline antigene-specifiche di classi e sottoclassi differenti. Nel caso dei TRAb, queste differenze possono condurre a differenze nelle azioni biologiche. L'inerente eterogenità degli autoanticorpi tiroidei costituisce il problema fondamentale per la standardizzazione dei metodi, poiché metodi diversi sembrano quantitativamente differenti anche quando standardizzati con l'uso di una preparazione di riferimento internazionale (64).

Una sorgente di antigene puro è chiaramente importante. Nel caso di TPOAb, il National Council for Biological Standard and Control; Hertfordshire, U. K. fornisce, dietro pagamento di una quota, un preparato internazionale (MRC 66/387).

---

*Noi raccomandiamo che lo standard usato venga fissato per tutti i dosaggi dei TPOAb.*

---

**Sensibilità e precisione.** La sensibilità dei dosaggi per gli anticorpi tiroidei (TAB) è meno importante rispetto a quella del dosaggio del TSH ma la sua definizione è ancora di aiuto per stabilire i limiti inferiori dei dosaggi. Per quei laboratori che eseguono un grosso numero di dosaggi di TAB è estremamente più utile determinare la sensibilità funzionale, come per il TSH, per un periodo di 6/8 settimane.

---

*Noi raccomandiamo che la sensibilità funzionale venga determinata per ciascun dosaggio di un anticorpo tiroideo utilizzando lo stesso approccio del TSH.*

---

Una determinazione realistica della sensibilità funzionale è estremamente importante perchè i dosaggi seriati degli autoanticorpi tiroidei possono essere utilizzate per individuare la progressione di una condizione tiroidea o per valutare una risposta alla terapia (74).

**Intervallo di riferimento.** Come per l'intervallo di riferimento della Tg e del TSH sierici, gli intervalli di riferimento per i TAB dovrebbe basarsi su una popolazione eutiroidea senza evidenza di malattia tiroidea. Rimarrà il problema se individui con bassi livelli di TPOAb e/o TgAb possono essere inclusi finchè studi di follow-up a lungo tempo in questi individui mostreranno che essi non hanno un rischio maggiore di sviluppare una disfunzione della tiroide, per il momento.



## **L'importanza dell'interfaciamento tra Laboratorio e Clinica**

### **Raccomandazioni per l'Endocrinologo e il patologo clinico**

La corretta identificazione delle diverse modalità cliniche di presentazione della disfunzione della tiroide dipende largamente dai test di laboratorio, che usualmente vengono richiesti dal medico curante. Quando i risultati dei dosaggi vengono ottenuti con una procedura corretta, nella maggior parte dei casi è possibile fare una diagnosi corretta. Tuttavia, in alcuni casi, la risposta del laboratorio può essere notevolmente migliorata con dei commenti che si basano sulla familiarità con il dosaggio o su informazioni cliniche rilevanti. Qualora non possa essere raggiunta una diagnosi sicura, o fosse necessario definire meglio la terapia, la consulenza di un endocrinologo potrà essere di aiuto.

Poiché i casi clinici visti da un endocrinologo differiscono sostanzialmente da quelli visti da un medico di famiglia, il profilo del lavoro del laboratorio differirà anch'esso. Rispetto al medico curante, lo specialista richiederà meno esami per escludere la malattia e un numero maggiore per confermare una anormalità, per valutare il trattamento, o per risolvere una situazione diagnostica difficile. Questo ampio spettro delle malattie viste permette una valutazione dell'accuratezza del dosaggio (che è opposta alla precisione, che valuta la replicazione piuttosto che la capacità di fornire il valore vero del dosaggio).

Una stretta collaborazione tra il medico e il patologo clinico comporta numerosi vantaggi. Fornisce una struttura sia per il clinico che per il patologo clinico per sviluppare una strategia di indagine della tiroide ottimale e una comunicazione che permette la comprensione di risultati discordanti.

Questa collaborazione riduce la frequenza di dosaggi addizionali non necessari e un possibile trattamento inappropriato. La tabella 5 elenca alcune situazioni specifiche dove l'interpretazione dipende da una stretta interrelazione tra laboratorio e clinica.

Effetti dei farmaci
Ipopituitarismo
Tossicosi a T3
Tireotossicosi fattizia
Sindromi di resistenza all'ormone tiroideo
Sovradosaggio di tiroxina (o T3)
Scarsa adesione alla terapia
Controllo dell'ipertiroidismo
Stabilizzazione della terapia con tiroxina
Interpretazione del dosaggio della tireoglobulina
Errori nell'identificazione del campione nella refertazione
Artefatti nel dosaggio del TSH, T4 e T3

**Tabella 5. Valutazioni della tiroide che dipendono dalla collaborazione tra il laboratorio ed il clinico.**

---

*Noi raccomandiamo che un obiettivo esplicito sia la stretta collaborazione tra i patologi clinici e gli endocrinologi nella selezione dei dosaggi e nell'interpretazione di risultati anomali.*

---

## **Che cosa l'endocrinologo dovrebbe aspettarsi dal patologo clinico**

L'endocrinologo dipende dal laboratorio per poter disporre di informazioni realistiche sulle prestazioni del laboratorio al fine di interpretare i risultati dei test di funzionalità tiroidea (38, 57), sia che i test vengano fatti localmente oppure da un laboratorio di riferimento. E' particolarmente importante che il laboratorio renda disponibili facilmente i dati sulla sensibilità funzionale dei dosaggi del TSH; sui limiti d'individuazione del dosaggio della tireoglobulina e sulla interferenza da parte dei TgAb; sui fattori che influiscono i metodi per il dosaggio di T<sub>4</sub> totale e libero; e sull'origine degli intervalli di riferimento.

E' altrettanto abbastanza importante che il laboratorio effettui dei cambiamenti, quando questi si rendano necessari, in accordo con l'endocrinologo,

fornisca una validazione di raffronto di un qualsiasi nuovo dosaggio rispetto al vecchio, ed eviti frequenti cambiamenti nei metodi di dosaggio senza darne comunicazione.

---

*Noi raccomandiamo che il patologo clinico renda facilmente disponibili le informazioni sulle prestazioni del laboratorio per i test tiroidei, sia che vengano effettuate localmente o in altra sede.*

---

L'uso del dosaggio del TSH, che abbiamo raccomandato, come test diagnostico di laboratorio di prima linea per la diagnosi di disfunzioni tiroidee, dipende sull'uso di ulteriori test, quando necessario, utilizzando le informazioni cliniche rilevanti; questo concetto deve essere fatto proprio dal laboratorio. Risultati discordanti, situazione nelle quali il livello di TSH da solo può essere fuorviante (Tabella 6), richiedono informazioni cliniche più particolari per la corretta interpretazione.

Trattamento dell'ipertiroidismo
Terapia soppressiva con T4
Malattia grave o digiuno
Assunzione di farmaci
Disfunzione ipofisaria sospettata
Sindromi di resistenza all'ormone tiroideo

**Tabella 6. Situazioni nelle quali la strategia del "TSH da solo" può dare un'incompleta e inaccurata valutazione dello stato tiroideo.**

I laboratori di chimica clinica dovrebbero stabilire e mantenere un continuo rapporto con i laboratori di riferimento specializzati per assicurare la disponibilità e l'elevata qualità di dosaggi specializzati. Questi includono i dosaggi per: la tireoglobulina, gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH, i dosaggi del legame della tiroxina per identificare condizioni come l'ipertiroxinemia familiare disalbuminematica, e le indagini per identificare le mutazioni genetiche che comportano la resistenza all'ormone tiroideo o il carcinoma midollare della tiroide.

Potrebbe anche essere necessario utilizzare dei metodi alternativi di un laboratorio di riferimento quando i dosaggi ripetuti di T<sub>4</sub> libero o di TSH danno dei risultati discrepanti con lo stato clinico.

## **Che cosa il patologo clinico dovrebbe aspettarsi dall'endocrinologo**

Il patologo clinico dovrebbe ragionevolmente aspettarsi che gli endocrinologi forniscano informazioni cliniche importanti e facciano una valutazione realistica dei limiti dei test di laboratorio sulla funzione tiroidea. Per esempio, nella diagnosi dell'ipotiroidismo secondario a disfunzione ipofisaria, il clinico dovrebbe rendersi conto che, l'attiva biologica e immunologica del TSH può talvolta essere dissociata e che il TSH immunoreattivo misurato nel siero può non essere biologicamente attivo (76).

La conoscenza della natura pulsatile della secrezione del TSH (77) può essere importante nel monitoraggio del decorso dell'ipotiroidismo sub-clinico. L'endocrinologo dovrebbe conoscere che alcuni risultati di laboratorio anormali possono essere secondari all'uso di alcuni farmaci come l'amiodarone, la dopamina (specialmente quando utilizzata insieme ad elevati dosaggi di furosemide) e la fenitoina (78) (vedi pag. 19 e seguenti).

---

*Noi raccomandiamo che venga stabilito uno stretto collegamento tra laboratorio e clinico per assicurare dei dosaggi razionali, utilizzati in sequenza logica per valutare risultati anormali della relazione TSH-T<sub>4</sub>.*

---

Senza l'input clinico non è possibile apprezzare le numerose e differenti conseguenze dell'errore diagnostico. Molti errori d'interpretazione sono generalmente di scarso significato; per esempio la errata classificazione, come disfunzione della tiroide, di modificazioni transitorie del livello sierico



di TSH o T<sub>4</sub> libero durante una malattia grave. Altri errori interpretativi possono condurre a dei gravi errori, come la omessa diagnosi di ipopituitarismo sulla base di un livello sierico di TSH immuno-reattivo falsamente normale, la ingiustificata tiroidectomia sulla base di valori di T<sub>4</sub> libero falsamente elevati, la incapacità di individuare livelli di Tg elevati nel carcinoma tiroideo a causa dell'effetto "gancio", o la mancata diagnosi di tossicosi a T<sub>3</sub> in un paziente debole ed anziano.

---

*Noi raccomandiamo che questo collegamento fornisca precisione diagnostica, come monitorizzato da parte del laboratorio, al clinico e accuratezza diagnostica, come valutata dal retro controllo clinico, al patologo clinico.*

---

## Esempi di risultati discordanti

I risultati di laboratorio che sono atipici dovrebbero essere interpretati con cura utilizzando un approccio collaborativo. Vengono discussi qui alcuni problemi particolari che insorgono (vedi pag. 5 e seguenti pag. 19 e seguenti, per gli effetti dei farmaci sui test di funzionalità tiroidea).

### **a. Livelli sierici di T<sub>4</sub> aumentati senza sopresse concentrazioni di TSH.**

Quando il livello del TSH del siero è dosabile in un chiaro ipertiroidismo, in un paziente clinicamente ipertiroidico con un FT<sub>4</sub> sierico aumentato, è opportuno ed obbligatorio il dosaggio del TSH sierico con un metodo alternativo. La dimostrazione che un TSH dosabile inaspettatamente, non risponde al TRH rappresenta una forte evidenza che il TSH dosato è un'artefatto, eccetto la rara situazione dei tumori ipofisari che producono TSH (79).

Dal 10 al 15% dei pazienti che entrano in ospedale per una malattia medica o psichiatrica acuta hanno una concentrazione di T<sub>4</sub> sierico aumentato ma non hanno un livello di TSH sierico soppresso; questa anomalia scompare in alcuni giorni.

Le poco comuni sindromi della resistenza all'ormone tiroideo, che sono estremamente variabili nel fenotipo, vengono generalmente individuate per la persistenza di un'anomala relazione TSH-T<sub>4</sub> (80). La diagnosi può essere confermata dimostrando che il livello di TSH è normale o aumentato in più di un dosaggio e dalla attenta validazione del dosaggio del T<sub>4</sub> libero. In questo caso, il livello sierico di TSH è generalmente sopprimibile con elevate dosi di T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> e risponde al TRH.

**b. Valori di TSH soppressi senza concentrazioni aumentate di T<sub>4</sub>.** Anche il più sensibile dei dosaggi attualmente disponibili del TSH non può distinguere tra l'ipertiroidismo tipico, la tossicosi a T<sub>3</sub>, e l'autonomia tiroidea senza ipertiroidismo. In tutte queste situazioni è in un paziente occasionalmente eutiroideo con malattia grave associata (81), il TSH sierico può cadere al di sotto dei limiti di dosaggio del più sensibile metodo di dosaggio.

La tossicosi a T<sub>3</sub> si verifica in circa il 5% dei pazienti ipertiroidei in aree di carenza di iodio; questa tireotossicosi può avere una prevalenza ancora maggiore nelle aree di endemia gozzigena. Quando la concentrazione sierica di TSH è persistentemente inferiore a <0,1 mU/L, generalmente è necessario dosare sia il T<sub>4</sub> che il T<sub>3</sub> al fine di valutare in modo adeguato la funzione tiroidea.

**c. Stati non costanti o equilibri in cambiamento.** Una anormale relazione tra il TSH e il T<sub>4</sub> può verificarsi semplicemente a causa della marcata differenza della emivita di due ormoni. L'anomalia compare quando il dosaggio di questi ormoni nel siero viene fatto in condizioni non costanti (20). Alcuni esempi sono i pazienti malati in modo critico come citato sopra, quelli con ipotiroidismo primario che assumono i farmaci in modo casuale e quelli con una funzione tiroidea instabile associata con una tiroidite subacuta. La ripetizione del prelievo è spesso molto più semplice dell'uso di ulteriori dosaggi.

**d. Risultati anomali del T<sub>4</sub> libero.** Tutti gli attuali metodi per la valutazione del FT<sub>4</sub> comportano un qualche grado di compromesso; non esiste un dosaggio perfetto (82-84). Mentre quasi tutti i metodi fanno delle correzioni in relazione alla variazione del livello della thyroxine-binding globulin, permangono non risolte le discrepanze correlate ad altre anomalie delle proteine di legame, a altri competitori del legame in circolo, o a modificazioni durante le malattie gravi.

Gli apparenti anomali livelli di T<sub>4</sub> libero nei pazienti gravi dipende strettamente dal metodo (85) e non deve essere tentata un'interpretazione senza la conoscenza delle caratteristiche del metodo che viene utilizzato. A causa della diluizione del campione, il dosaggio del T<sub>4</sub> libero tende a sottostimare l'effetto dei competitori circolanti, particolarmente farmaci che spiazzano il T<sub>4</sub> dalle proteine plasmatiche, dando così valori falsamente bassi di T<sub>4</sub> libero nei campioni diluiti (83).

## Bibliografia

1. Braverman L.E., Utiger R.D., eds.: *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed., J.B. Lippincott Co, New York, 1996.
2. De Groot L.J., Larsen P.R., Hennemann G., eds.: *The Thyroid and Its Diseases*.: 6th ed., Churchill Livingstone, New York, 1996.
3. Fraser C.G., Petersen P.H., Ricos C., et al.: Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 311.
4. Feldt-Rasmussen U., Petersen P.H., Blaabjerg O. et al.: Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol* 1980; 95: 328.
5. Custro N., Scaglione R.: Circadian dlythm of TSH in adult men and women.! *Acta Endocrinologica* 1980; 95: 465.
6. Weeke J., Gundersen H.J.G.: Circadian and 30 minutes variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinologica* 1978; 89: 659.
7. Rose S.R., Nisula B.C.: Circadian variation of thyrotropin in childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 1086.
8. Duick D.S., Warren D.W., Nicoloff J.T., et al.: Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum T3 in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 39: 1151.
9. Re R.N., Kourides I.A., Ridgway E.C., et al.: The effect of glucocorticoidi administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 43: 338.
10. Kaptein E.M., Kletzsky O.A., Spencer C.A., et al.: Effests of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 488.
11. Kaptein E.M., Spencer C.A., Kamiel M.B., et al.: Prolonged dopamine

- administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 387.
12. Davies P.H., Franklyn J.A.: The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991 ; 40: 439.
  13. Surks M.I., DeFesi C.R.: Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1996; 275: 1495.
  14. Robey C., Shreedhar K., Batum N.V.: Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am. J. Kidney Dis.* 1989; 13: 99.
  15. Conn N., Sebastian M.J., Deam D., et al.: A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996; 6: 107.
  16. Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F., et al.: Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28.
  17. Stockigt J.R.: Hyperthyroxinemia secondary to drugs and acute illness. *The Endocrinologist* 1993; 3: 67.
  18. Price J.H., Heninger G.R.: Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl. J. Med.* 1994; 331: 591.
  19. Jaume J.C., Mendel C.M., Frost P.H., et al.: Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium Thyroid 1996; 6: 79.
  20. Stockigt J.R.: Guidelines for the diagnosis and monitoring of thyroid disease: thyroidal illness. *Clin. Chem.* 1996: 42: 188.
  21. Liewendahl K., Helenius T., Naveri H., et al.: Fatty acid-induced increase in serum dialyzable free thyroxine after physical exercise: implication for nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1362.
  22. Kricka L.J., Schmerfeld-Pruss D., Senior M. et al.: Interference by human "anti-mouse antibody in two-site immunoassays. *Clin. Chem.* 1990; 36: 892.

23. Laurberg P.: Persistent problems with the specificity of immunometric TSH. *Thyroid* 1993; 4: 279.
24. Hilborn S., Krahn J.: Effect of time of exposure of serum to gel-barrier tubes on results for progesterone and some other endocrine tests. *Clin. Chem.* 1987; 33: 203.
25. Nishi I., Okada Y., Hayashi J., et al.: Effect of various sampling condition on the measurement of circulating TSH and free thyroxine. *Rinsho Byori - Japanese J. Clin. Path.* 1992; 40: 417.
26. Watson D., Lees S.: Comparative study of thyroxine assays employing kit radio-ligand reagents. *Ann. Clin. Biochem.* 1973; 10: 14
27. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., et al.: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Eng. J. Med.*, 1994; 331: 1249.
28. Waite K.V., Maberly G.F., Eastman C.J.: Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clin. Chem.* 1987; 33: 853.
29. Lemonnier F., Masson J., Laroche D., et al.: Free thyroxin measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight, and hypothyroid neonates. *Clin. Chem.* 1991; 37: 2114.
30. Becker D.V., Bigos S.T., Gaitan E., et al.: Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function [letter]. *JAMA* 1993; 269: 2736.
31. Singer P.A., Cooper D.S., Levy E.G., et al.: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808.
32. Spencer C.A., LoPresti J.S., Patel A., et al.: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 453.
33. Cooper D.S., Halpern R., Wood L.C., et al.: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 18.
34. Nystrom E., Caidahl K., Fager G., et al.: A double-blind cross-over 12

- month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1988;29:63.
35. Arem R., Patsch W.: Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 2097.
  36. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N., et al.: Subclinical hypothyroidism neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin. Investig.* 1993 ; 71: 367.
  37. Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyn M., et al.: Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin (TSH): impact on reliability of measurement of subnormal concentration. *Clin. Chem.* 1995 ; 41 : 367.
  38. Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyn M.: Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin. Chem.* 1996; 42: 140.
  39. Hershman J.: Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann. Intern. Med.* 1971; 74:481.
  40. Mayberry W.E., Gharib H., Bilstad J.M., et al.: Radioimmunoassay for human thyrotropin. *Ann. Intern. Med.* 1971; 74: 471.
  41. Taimela E., Tahtela R., Koskinen P., et al.: Ability of two new thyrotropin (TSH) assays to separate hyperthyroid patients from euthyroid patients with low TSH. *Clin. Chem.* 1994; 40: 101.
  42. Rodbard D.: Statistical estimation of the minimal detectable concentration ("sensitivity") for radioligand assays. *Anal. Biochem.* 1978; 90: 1.
  43. Magner J.A., Kane J., Chou ET.: Intravenous thyrotropin (TSH) releasing hormone releases human TSH that is structurally different from basal TSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1306.
  44. Meier C., Braverman L., Ebner S., et al.: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phase I/II study). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 188.

45. Browning M.C.K., Ford R.P., Callaghan S.J., et al.: Intra-and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin. Chem.* 1986; 32: 962.
46. Browning M.C.K.: Analytical goals for quantities used to assess thyrometabolic status. *Ann. Clin. Biochem.* 1989; 26: 1.
47. Fraser C.G., Petersen P.H., Ricos C., et al.: Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992; 30: 311.
48. Stockl D., Baadenhuijsen H., Fraser C.G., et al.: Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995; 33: 157.
49. Nelson J.C., Tomei R.T.: Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay. *Clin. Chem.* 1988; 34: 1737.
50. Marsden P., McKerron C.G.: Serum triiodothyronine concentration in the diagnosis of hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1975; 4: 183.
51. Wilcox R.B., Nelson J.C., Tomei R.T.: Heterogeneity in affinities of serum proteins for thyroxine among patients with non-thyroidal illness as indicated by the serum free thyroxine response to serum dilution. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 131: 9.
52. Nelson J.C., Wilcox R.B.: Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clin. Chem.* 1996; 42:146.
53. Nelson J.C., Weiss R.M., Wilcox R.B.: Underestimates of serum free thyroxine T4 concentrations by free T4 immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Med.* 1994; 79: 76.
54. Tietz N.W.: Accuracy in clinical chemistry - does anybody care? *Clin. Chem.* 1994;40:859.
55. Feldt-Rasmussen U., Schlumberger M.: European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11: 175.

56. Feldt Rasmussen U., Profilis C., Colinet E., et al.: Purification and assessment of stability and homogeneity of human thyroglobulin reference material CRM 457). *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994; 102; 87.
57. Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyan M.: Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin. Chem.* 1996; 42: 164.
58. Gardner D.R., Rothman J., Utiger R.D.: Serum thyroglobulin in normal subjects and in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease: effects of T3, iodide, 131-I and antithyroid drugs. *Clin. Endocrinol.* 1979; 11: 585
59. Hay I.D., Bayer M.F., Kaplan M.M., et al.: American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin and guidelines for future clinical assays. *Clin. Chem.* 1995; 37: 2002.
60. Bodlaender P., Arjonilla J.R., Sweat R., et al.: A practical radioimmunoassay of thyroglobulin. *Clin. Chem.* 1978; 24: 267.
61. Spencer C.A.: Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin. Chem.* 1996; 42: 661.
62. Pacini F., Fugazzola L., Lippi F., et al.: Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1401.
63. Cole T.G., Johnson D., Eveland B.J., et al.: Cost-effective method for detection of "hook effect" in tumor marker immunometric assays. *Clin. Chem.* 1993; 39: 695.
64. Feldt-Rasmussen U.: Analytical and clinical performance goals for thyroid testing: thyroid antibodies. *Clin. Chem.* 1996; 46: 160.
65. Larsen P.R., et al.: Revised nomenclature for tests of thyroid hormone and thyroid-related proteins in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1089.
66. Czarnocka B., Ruf J., Ferrand M., et al.: Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985; 190: 147.



67. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P., et al.: Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 661.
68. Feldt-Rasmussen U., Hoier-Madsen M., Bech K., et al.: Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non-thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991; 9: 245.
69. Tamaki H., Katsumaru H., Amino N., et al.: Usefulness of thyroglobulin antibody detected by ultrasensitive enzyme immunoassay: a good parameter for immune surveillance in healthy subjects and for prediction of post-partum thyroid dysfunction. *Clin. Endocrinol.* 1992; 37: 266.
70. Ruf J., Carayon P., Lissitzky S.: Various expressions of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur. J. Immunol.* 1985; 15: 268.
71. Ericsson U.B., Christensen S.B., Thorell J.I.: A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1985; 37: 154.
72. Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A.K.: Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vitro and in vivo. *J. Endocrinol. Invest.* 1985; 8: 571.
73. Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., et al.: Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 468.
74. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P.: Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 98.
75. Mestman J.H., Goodwin M., Montoro M.M.: Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* 1995; 24: 41.
76. Beck-Peccoz P., Persani L.: Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 131: 331.
77. Brabant G., Prank K., Ranft U., et al.: Physiological regulation of

- circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 403.
78. Surks M.I., Sievert R.: Drugs and thyroid function. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1688.
79. Gesundheit N., Petrick P.A., Nissim M., et al.: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma clinical and biochemical heterogeneity. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 827.
80. Beck-Peccoz P., Chatterjee V.K.: The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4: 225.
81. Franklyn J.A., Black E.G., Betteridge J., et al.: Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 1368.
82. Ekins R.: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin. Chem.* 1992; 38: 1289.
83. Stockigt J.R.: Free thyroid hormone puzzle in critical illness. *J. Eur. J. Endocrinol.* 1994; 131: 7.
84. Docter R., van Toor H., Krenning E.P., et al.: Free thyroxine assessed with three assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin. Chem.* 1993; 39: 1668.
85. Kaptein E.M.: Thyroid in vitro testing in non-thyroidal illness. *Exp. Clin. Endocrinol* 1994; 102 (Suppl 2): 92.

## **Appendice A. Revisori della bozza del volume**

Irving Paul Ackerman, MD  
Los Angeles, CA

Nicholas D. Christofid  
Johnson & Johnson Clinical  
Diagnostics, Ltd.  
Cardiff, Wales

David S. Cooper, MD  
Sinai Hospital of Baltimore  
Baltimore, MD

Richard S Creager Ph.D.  
Department of Veterans  
Affairs  
Phoenix, AZ

Laurence M. Demers,  
Pennsylvania State School of  
Medicine  
Hershey, PA

Basil T. Dournas, PhD  
Medical College of Wisconsin  
Milwaukee, WI

Deborah S.A. Dzuro  
Behring Diagnostics Inc.

Bernard A. Eskin, MD  
Medical College of  
Pennsylvania  
Philadelphia, PA

Catherine A. Hammett-  
Stabler, PhD  
University of Florida  
Gainesville, FL

Udaya M. Kabadi, MD  
Department of Veterans  
Affairs  
Phoenix, AZ

George Klee, MD, PhD  
Mayo Clinic  
Vijay Kumar, Ph  
IMMCO Diagnostics  
Buffalo, NY

Paul W. Ladenson, MD

Johns Hopkins  
Baltimore MD

Leslie Lazarus  
St.Vincent's Hospital  
Sydney, Australia

Elliot G. Lcvy, MD  
University of Miami  
Nonh Miami Beach, FL

Charles A. Lewis, Jr., PhD  
Abbott Laboratories  
Abbott Park, IL

Guadalupe Lopez-Carrasco  
MD National Institute of Nutrition  
Mexico City, MX

John A. Lott, PhD  
Ohio State University  
Columbus, OH

Gilbert H. Mayor, MD  
Knoll Pharmaceutical  
Company  
Lincolnshire, IL

Michael McNeely, MD  
Island Laboratories  
Victoria, Vancouver

Marvin L. Mitchell, MD  
State Laboratory Institute  
Iamaica Plain, MA  
Henry C. Nipper, PhD  
Creighton University  
Los Angeles, CA

Kevin I. Petty, MD, PhD  
The University of Texas  
Dallas, TX

Eugene W. Rice, PhD  
Consultant  
Carnegie, PA

E. Chester Ridgway, MD  
University of Colorado  
Denver, CO

Clark T. Sawin, MD  
Boston Veterans Affairs  
Medical Center  
Boston, MA

Arthur Schneider, MD  
University of Illinois  
Chicago, IL

Moshe Schwarzberg, PhD  
Bayer Corporation  
Tarrytown, NY

Bette Seamonds, PhD  
Thomas Jefferson University  
Philadelphia, PA

E. Timothy Shapiro, MD  
University of Miami  
North Miami Beach, FL

M.C. Sheppard, PhD  
University of Birmingham  
Birmingham, UK

Carole A. Spencer, PhD, MT  
University of Southern  
California  
Los Angeles, CA

Jan Stockigt  
Alfred Hospital  
Melbourne, Australia

Diana S. Trumble  
Specialty Laboratories, Inc.  
Santa Monica, CA  
Leonard Wartofsky, MD  
Washington Hospital Center  
Washington, D.C.

Nelson B. Watts, MD  
Emory University School of  
Medicine  
Atlanta, GA

Shan S. Wong, PhD  
University of Texas  
Houston, TX

## **Appendice B.**

### **Partecipanti alla revisione pubblica della bozza sull'ausilio del laboratorio allo studio della patologia tiroidea. Luglio 14- 15, 1995; Anaheim, CA**

I partecipanti registrati vengono presentati in ordine alfabetico con il cognome, il nome, il titolo, l'indirizzo, la città, ed il Paese (se diverso dagli USA).

Abraham, George, PhD; St. Barnabas Hospital; Bronx, NY  
Albertson, Daniel F., PhD; Baxter Healthcare, Green Oaks, IL  
Alcock, Nancy W., PhD; Univ Texas Med. Branch, Galveston, TX  
Alexander, Roy L., Jr., PhD; 809 Carolina Sands Dr, Carolina Beach, NC  
Anderson, F. Philip, PhD; Vlrinia Commonwealth Univ. Richmond, VA  
Anthony, Christopher H., MD; Lancaster General Hospital, Lancaster, PA  
Azizieh, Nazir, PhD; Brussels, Belgium  
Barclay, Cheryl C.; 3005 Don Lee Ct., Des Moines, IA  
Barnes, Geri L., MS, MT; NCCLS, Villanova, PA  
Becker, Nathan, MD; UCSF; San Francisco, CA  
Bernstein, Larry H., MD; Bridgeport Hosp.; Bridgeport, CT  
Besch, Paige K., PhD; Baylor College of Medicine, Houston, TX  
Betzels, Pete; Ciba Corning Diagnostics, E. Walpole, MA  
Blanckaert, Norbert J.; UZKU Leuven, Capucynemvoer, Leuven, Belgium  
Bodlaender, Peter; Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA  
B>verman, Lewis E., MD; Univ of Massachusetts, Worcester, MA  
Bremer, Henry; 26816 Fond du Lac Rd, Rancho Palos Verdes, CA  
Burtis, Carl, PhD; Oak Ridge National Lab, Oak Ridge, TN  
Cahill, Maureen K.; Merck Research Laboratories, West Point, PA  
Caines, Patrick S., PhD; Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY  
Cajimaí, Thelma I., MT; 933 Concord Ave., Montebello, CA  
Calam, Roger R., PhD; St.John Hospital & Med. Ctr., Detroit, MI  
Calascibetta, Frank M., PhD; Corning Metpath Clin Lab, Teterboro, NJ  
Cannon, Donald J., PhD; Marshall Univ School of Med., Huntington, WV  
Cardinaels, C.; Organon Teknica, Turnhout, Belgium  
Chan, Marie L., MT; 9842 Kings Canyon Dr., Huntington Beach, CA  
Chan, Daniel W., PhD; Johns Hopkins Univ., Baltimore, MD  
Chen, Roy; Syva Company, San Jose, CA  
Chen, Stephen; USC Endocrine Services Lab, Los Angeles, CA  
Cheng, Charles; Roche Diagnostic Systems, Somerville, NI  
Choon, A. W.; 18 Cypress Ave., Singapore, 1027  
Christofides, N.D.; Johnson 8c Johnson Clin Diagnostics, Cardiff, UK  
Cloux, Jean-Luc; Biocode, Quai Timmermans 14, Liege, Belgium 4000  
Cowden, Robert; Kronus, San Clemente, CA  
Csorba, Thomas R., MD; Calgary General Hospital, Calgary, Alberta  
Das, IM; Searle, Skokie, IL

Demers, Laurence M., PhD; Penn State Univ., Hershey Medical Center, Hershey, PA  
Devoss, Kerry; 24 Mt. Ommaney Drive, Brisbane, Australia  
Diaz-Gill, Gustavo, PhD; Eligio Ayala 1384, Asuncion, Paraguay  
Doerschuk, Albert, PhD; Kronus, San Clemente, CA  
Drake, Patricia; NYSDOH Wadsworth Ctr, Albany, NY  
Dudley, Richard F.; Ciba Corning Diagnostiss, E. Walpole, MA  
Dufour, D. Robert, MD; Veterans Affairs Med Ctr, Washington, DC  
Dwro, Deborah S.A.; Behring Diagnostics, Inc., Westwood, MA  
Ehrenkranz, Joel, MD; Franklin Diagnost1cs, Cedar Knolls, NJ  
Ekins, Roger P., DSc; Univ Coll London Med School, London, UK  
Evancheck, Ron; Tosoh Medics, Inc., Foster City, CA  
Faix, James D., MD; Beth Israel Hospital, Boston, MA  
Fan, Paul, PhD; Beckman Instruments, Brea, CA  
Fatourechi, Vahab; Mayo Clinic, Rochester, MN  
Faynor, Steven M., PhD; West Virginia Univ Hospitals, Morgantown, WV  
Feldkarnp, Carolyn S., PhD; Henry Ford Hospital, Detroit, MI  
Rasmussen, Ulla, MD; Nat. University Hosp, Copenhagen, Denmark  
Fischer, Imre A., PhD; QualiMedTech, Inc., Laguna Niguel, CA  
Fisher, Delbert A., MD; Coming Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA  
Forrey, Arden W., PhD; Univ. Washington, Seattle, WA  
Fu, Paul C., PhD; Harbor-UCLA Med Ctr., Torrance, CA  
Furguele, Joseph, MS; Jacobi Med Ctr., Bronx, NY  
Garg, Arun K., MD; Royal Columbia Hosp., New Westminster, B.C., Canada  
Garrido, Matilde; UCLA Medical Center, Los Angeles, CA  
Gilbert, Richard B., PhD; Santa Clara Valley Med Ctr., San Jose, CA  
Gilligan, Edward; Organon Teknica, Durham, NC  
Goldman, Janice, PhD; Sinai Hospital, Detroit, MI  
Grega, Debra, PhD; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN  
Gregory, Judith A.; St. John's Hospital, Santa Monica, CA  
Griswold, Robert; Polyclinic Medical Center, Harrisburg, PA  
Gupta, Manjula K., PhD; Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH  
Haas, Ronald G., PhD; Marshfield Laboratories, Marshfield, WI  
Hallworth, Mike; Royal Shrewsbury Hosp., Shrewsbury, UK  
Hammett-Stabler, Catherine, PhD.; College of Med, Univ. of Florida, Gainesville, FL  
Hawker, Charles D., PhD; ARUP, Salt Lake City, UT  
Herron, H. Lee; SeaLife Sciences, Inc., Norcross, GA  
Hoda, Toru; Ortho Clinical Diagnostics, Tokyo, Japan  
Hohnadel, David C., PhD; Genesee Hospital, Rochester, NY  
Horvitz, Steven; Ciba Corning Diagnostiss, E. Walpole, MA  
Huang, Juch-Chin; Hartford Hosp., Hartford, CT  
Inbar, Shai; Behring Diagnostics, Inc., Westwood, MA  
Jackson, Thomas M., PhD; Ciba Corning Diagnostics, Walpole, MA  
Janssens, Pim M.W., PhD; Ryustate Hosp., Organon Teknica, Arnhem, Netherlands  
Jialal, Ishwarlal, MD; Univ of Texas Southwestern Med Ctr, Dallas, TX

Johnson, George F., PhD; Univ. of Iowa; Iowa City, IA  
Joseph, Jean, PhD; Stt Mary Medical Center, Long Beach, CA  
Kalamegham, Ramaswami, PhD; Texas Tech Univ Health Sci Ctr, El Paso, TX  
Kampa, Ingo S., PhD; Valley Hospital, Ridgewood, NJ  
Kaneko, Jerry, PhD; UC Davis; Vet. Med., Davis, CA  
Kaplan, Larry, PhD; Bellevue Hospital, New York, NY  
Kapsner, Kenneth P.; Sanofi Diagnostics Pasteur, Chaska, MN  
Karpas, Anthony E.; Institute for Endocrinol & Repro Med, Atlanta, GA  
Kaufman, Harvey W., MD; 900 Palisades Ave., Fort Lee, NJ  
Keffer, Joseph H., MD; Univ Texas Southwes em Me C r, Da las T  
Kessler, Gerald, PhD; Washington Univ, Jewish Hosp., St. Louis, MO  
Khayam-Bashi, H., PhD; UCSF/SFGH Clinical Labs, San Francisco, CA  
Kim, Soo Jae, MD; Nassau County Med Ctr, East Meadow, NY  
Kincaid, Harvey, PhD; SmithKline Beecham, Clin. Lab, Tampa, FL  
King, Edward J.; East Side Physicians PC, New York NY  
Kisner, Harold, PhD; Path Lab, Portsmouth, NH  
Klee, George G., MD, PhD; Mayo Clinic, Rochester, MN |  
Knadler, Lindsay; Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA j i f  
Koch, Thomas, PhD; Maryland Medical Lab, Baltimore, MD ~s~: ^ts -;  
Korcek, Ladislav, PhD; Westchester County Med Ctr, Valhalla, NY  
Kumar, Vijay, PhD; Immco Diagnostics; Buffalo, NYs  
ia Ladenson, Paul W., MD; Johns Hopkins Hospital, Baltimore MD  
m - Lau, Pauline, PhD; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN  
Leffert, Jonathan, D., MD; Presbyterian Hosp. of Dallas, Dallas, TX  
| | Levine, Jacob B., MBA; Bayer Corp., Diagnostics Division, Tarrytown, NY  
Lewis, Charles A., Jr.; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL  
Love, James E., Jr., PhD; Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY  
Love, Betty Jo; Sansum Medical Clinic, Santa Barbara, CA  
Magyar, Marta, PhD; Newark Beth Israel Med Ctr, Newark, NJ  
Maugh, Kathy J.; Diagnostic Produots Corp., Los Angeles, CA  
McCaffrey, Terence M., PhD; Medix Biotech, San Carlos, CA  
McGreevy, Rona; Knoll Pharmaceutical, Lincolnshire, IL  
Meadows, Ivan D., MD; VA Clinic- Martinez; FairEeld, CA  
Meerkin, Matthew, MD; Sugarman's Path, North Bondi, NSW, Australia  
Miller, James J., PhD; Dept of Path, Univ of Louisville, Louisville, KY  
Mirsaidi, Cyrus K.; Nichols Institute Diagnostics, Irvine, CA  
Mohs, James; Visalia Medical Clinic, Visalia, CA  
Mok Lee, Evelyn; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL  
Monaco, Sharonne; St.Joseph Hospital, Omaha, NE  
Mullins, Richard, PhD; Emory University, Atlanta, GA  
Musa, Byron U.; 2058 Olive Street, Eugene, OR  
Myrtle, James, PhD; Ciba Corning, Norwood, MA  
Naillis, Barbara; Metpath New England; Wallingford, CT  
Nawayhid, Naziha; Texas Tech Univ. Hlth. Sci. Ctr, Amarillo, TX  
Nelson, Jerald C., MD; Depts Med & Path, Loma Linda Univ, Loma Linda, CA  
Ng Ai Lok, Edward; Neonatal Screening Lab, Kwong Wah Hosp., Hong Kong  
Nimalasuriya, Anande, MD; 420 Holyoke Pl, Claremont, CA

Nipper, Henry C., PhD; Creighton Univ., Omaha, NE  
O'Connell, Michael, MD; Kaiser Permanente Reg. Hosp., N. Hollywood, CA  
tota, May; UCLA Medical Center, Los Angeles, CA  
Park, Barbara J.; Franklin Square Hosp. Ctr., Baltimore, MD  
Parker, Donald R., PhD; Bayer Corporation, Elkhart, IN  
Patel, Harini, PhD; 420 E. 64th St., Apt XE1 IE, New York, NY  
Persijn, J.P., PhD; Muiderberg, Netherlands  
Petersen, John R., PhD; U. of Texas Medical Branch, Galveston  
Phillips, Roger; Johnson & Johnson Clin Diagnostics, Amersham, UK  
Pieslor, Peter, MD; Scripps Mem Hosp., La Jolla, CA  
Piestrak, Lorrie; DuPont Medical Products, Newark, DE  
Prescott, Pamela T., MD; Univ Cal Davis Med Ctr, Div of Endo, Sacramento, CA  
Putz, Gene R., PhD; Northern Diagnostic Lab, South Portland, ME  
Ramachandran, M., PhD; Georgia State Public Health Lab, Atlanta, GA  
Raquel, Tidia; Eligio Ayalla 1296; Asuncion, Paraguay  
Reed, Roberta G., PhD; Bassett Healthcare, Cooperstown, NY  
Renfrew, Glen; Bayer, Inc., Etobicoke, Ontario, Canada  
Ridgway, E. Chester, MD; Univ. Colorado Health Sci Ctr, Denver, CO  
Rines, Russ; Behring Diagnostics, Inc., Westwood, MA  
Roberts, Janis; Univ of Kansas Medical Center, Kansas City, KS  
Rose, Herbert, PhD; Montefiore Med Ctr, Bronx, NY  
Rosen, Norman J., MD; 4 White Pine Lane, Lafayette, CA  
Rosenblum, Sheldon; Life Chem Laboratories; Rockleigh, NJ  
Ross, Doris L, PhD; Univ. of Texas Hlth Sci Ctr, Houston, TX  
Rounsfull, Susan C.; Huntington Memorial Hosp., Pasadena, CA  
Rubinfeld, Sheldon, MD; 3122 Robinhood, Houston, TX,  
Sasse, Edward A., PhD; Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI  
Sawin, Clark T.; Boston VAMC, Boston MA  
Schmietecatte, Johan; Free University of Brussels, Belgium  
Schwarzberg, Moshe, PhD; Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY  
Seamonds, Bette, PhD; Thomas Jefferson Univ., Philadelphia, PA  
Shaw, Les, PhD; Univ. of Pennsylvania Hosp., Philadelphia, PA  
Sheppard, M.C.; Univ. of Birmingham, Queen Eliz. Hosp., UK  
Sherwin, John, PhD; Impath, New York, NY  
Sierra-Amor, Rosa I., PhD; Univ. of Cincinnati, Cincinnati, OH  
Simkowski, Kenneth W., PhD; ACL MetPath Laboratories, Erie, PA  
Skogen, William, PhD; DuPont Medical Products, Newark, DE  
Spanos, Evangelos; Biomedicine, Athens, Greece  
Spencer, Carole A., PhD, MT; Univ of Southern Calif., Los Angeles, CA  
Stockigt, Jan R., MD; Alfred Hospital, Prahran, Victoria, Australia  
Stone, Judy; Hosp. Labs, Univ. Mass. Med. Ctr., Worcester, MA  
Suh, Han K., MD; 760 Pinehurst Drive, Pasadena, CA  
Swanson, Ronald A., MD; Lahey Clinic Med Ctr; Burlington, MA  
Sykes, Elizabeth, MD; Wm. Beaumont Hosp., Royal Oak, MI  
Sztukowski, Robert; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL  
Tabata, C.; Kaiser Permanente, Carson, CA  
Taylor, Thomas J., MD; Tripler Army Medical Center, Honolulu, HI

Thomas, Ralph H., m; Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY Tietz, Norbert W., PhD;  
Univ of Kentucky Med Ctr, Lexington, KY Tomei, Raymond; UCLA Medical Center,  
Los Angeles, CA Trump, Connie; Knoll Pharrnaceuticals, Lincolnshire, IL Trundle,  
Diana S., PhD; Specialty Laboratories, Inc., Santa Monica, CA  
Tschang, Tai-Po, MD; St. Agnes Med. Ctr., Fresno, CA  
Tsongalis, Gregory J., PhD; Hartford Hospital, Hartford, CT  
Umekubo, Mary Anne; Kaiser Pennanente, Carson, CA  
Valdes, Roland, Jr., PhD; Univ. of Louisville, Dept. of Pathology, Louisville, KY  
Vieira, Jose G.H., MD; Laboratorio Fleury, Sao Paulo, Brazil  
Vincente Rosa; Stat Lab Supply, San Juan, Puerto Rico  
Waise, A.,; MRC, Friarage Hospital, Northallerton, N. Yorkshire, UK  
Wakayama, J. Edgar, PhD; UNLV, Dept of CLS, Las Vegas, NV  
Waller, Steven J., PhD; E.I. DuPont de Nemours & Co., Newark, DEi  
Walter, Marc, PhD; Mt. Sinai Med. Ctr., Cleveland, OH]  
Warshaw, Myron, PhD; Northwest Comm Hosp, Arlington Hts,  
Wartofsky, Leonard, MD; Washington Hosp. Ctr., Washington, DC,  
Weeks, Barbara E.; Fitzsimmons Arny Hosp., Arvada COj  
Wemer, Mario, MD; George Washington Univ. Hosp., Washington, DC  
Whitley, Ronald J., PhD; Dept. of Pathology, Univ. of Kentucky Med Ctr, Lexington, KY  
Winter, William E., MD; Univ of Florida, Dept of Pathol, Gainesville, FL  
Wittliff, James L., PhD; Brown Cancer Ctr, Univ. of Louisville, Louisville, KY  
Wong, Shan S., PhD; Dept Path, Univ of Texas Med Sch., Houston, TX  
Wong, Edward C.C., MD; Univ. of Kansas Med Ctr, Kansas City, KS  
Wong, Jimmy; Coming Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA  
Wright, Reba K., PhD; Olympus America, Inc., Irving, TX  
Wu, Alan, PhD; Hartford  
Hosp., Hartford, CTg  
Zakowski, Jack, PhD; Beckman Instruments, Brea, CA  
Zhang, Dongbo, MD; Virginia Commonwealth Univ., Richmond, VA



## **Appendice C. Sponsor Commerciali**

*Principali Società sponsor*

**Abbott Diagnostics  
Knoll Phannaceutical Co.**

*Società sponsor*

**Johnson & Johnson, Inc.  
Bayer Corporation, Diagnostic Division  
Behring Diagnostics, Inc.  
Ciba Corning Diagnostics  
Diagnostic Products Corporation  
DuPont Diagnostics  
Sanofi Diagnostiss Pasteur, Inc.  
Tosoh Medics, Inc.**

*Sponsors*

**ARUP Laboratories, Inc.  
Beckman Instruments, Inc.**

La NACB desidera ringraziare tutte le Società per il generoso sostegno alla elaborazione di questi indirizzi diagnostici ed alla preparazione di questo volume.

--L.A. Kaplan, PhD  
President, NACB

**Appendice D. Calcolo degli obiettivi per l'imprecisione sistemica e l'imprecisione, come percentuale del coefficiente di variazione [%CV], dalla variazione biologica del T4 e T3 [dati da (45-47)].**

L'obiettivo suggerito per il massimo errore sistematico nel dosaggio **diagnostico** è:

$$\frac{(CV^2 \text{ [tra-soggetto]} + CV^2 \text{ [inter-soggetti]})^{1/2}}{4}$$

dove CV è il coefficiente medio della variazione nel gruppo.

L'obiettivo suggerito per il massimo errore sistematico nel **monitoraggio** è:

$$\frac{CV \text{ [tra-soggetto]}}{4}$$

L'obiettivo suggerito per la massima imprecisione nel dosaggio **diagnostico** è:

$$\frac{(CV^2 \text{ [tra-soggetto]} + CV^2 \text{ [inter-soggetti]})^{1/2}}{2}$$

e per **monitorare** un paziente è:

$$\frac{(CV \text{ [tra-soggetto]})}{2}$$

I %CV sono illustrati di seguito (45-47):

	%CV			
	T4 Libero	T4 Totale	T3 Libero	T3 Totale
Media tra i-soggetti CV ( $CV_I$ )	9,5	5,1	7,9	10,4
Media inter-soggetti CV ( $CV_G$ )	12,1	10,2	22,5	20,4
Media biologica composta CV ( $CV_C$ ) <sup>a</sup>	15,4	11,4	23,8	22,9

Per l'applicazione **diagnostica** la  
variazione biologica pertinente è  
rappresentata dalla variazione<sup>a</sup> (totale)  
biologica composta

Gli obiettivi per l'errore sistematico massimo (1/4 del CV pertinente)	3,8	2,9	6,0	5,7
---	-----	-----	-----	-----

Obiettivi per la massima imprecisione (1/2 del CV pertinente)	7,7	5,7	1,9	11,5
--	-----	-----	-----	------

Per applicazione terapeutica, la  
variazione biologica pertinente è la  
variazione biologica tra il soggetto

Gli obiettivi per l'errore sistematico massimo (1/4 del CV pertinente)	2,4	1,3	2,0	2,6
---	-----	-----	-----	-----

Gli obiettivi per la massima imprecisione (1/2 del CV pertinente)	4,8	2,6	4,0	5,2
--	-----	-----	-----	-----

<sup>a</sup> calcolato come  $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

## Indice

Editoriale .....	pag. 5
Introduzione .....	» 7
<b>Ipotiroidismo</b>	
Diagnosi .....	» 8
Trattamento .....	» 11
<b>Iperitiroidismo</b>	
Diagnosi .....	» 14
Trattamento .....	» 17
Gozzo e Carcinoma tiroideo .....	» 19
Fonti .....	» 20
Problemi Preanalitici .....	» 21
Variabili fisiologiche della Tiroide .....	» 22
Variabili del Paziente .....	» 25
Variabili del Campione .....	» 28
<b>Raccomandazione per i Patologici Clinici</b>	
<b>Tireotropina (TSH)</b>	
Utilità clinica del dosaggio del TSH sierico .....	» 29
Stato degli attuali metodi per il dosaggio del TSH .....	» 31
Obiettivi delle prestazioni per i dosaggi del TSH .....	» 32
Ulteriori raccomandazioni .....	» 36
<b>Ormoni tiroidei: tiroxina e triiodotironina</b>	
Utilità clinica del dosaggio del T4 e T3 nel siero .....	» 37
Stato degli attuali mezzi per il dosaggio del T3 e del T4 .....	» 37
Obiettivi della prestazione per il dosaggio degli ormoni tiroidei ..	» 38
Ranges di lavoro .....	» 39
Specificità .....	» 41
Parallelismo .....	» 41
Interferenze .....	» 42
Raffronto dei metodi correnti rispetto ai metodi raccomandati ..	» 43
<b>Tireoglobulina</b>	
Utilità Clinica del Dosaggio della Tireoglobulina .....	» 47
Stato degli attuali metodi di dosaggio della Tg .....	» 47
Obiettivi per le prestazioni di un dosaggio per la Tg .....	» 48
Raccomandazioni .....	» 50
<b>Anticorpi tiroidei</b>	
Unità Clinica del dosaggio degli autoanticorpi Tiroidei .....	» 53
Stato degli attuali dosaggi degli Autoanticorpi .....	» 54
Obiettivi delle Prestazioni per Autoanticorpi .....	» 57

L'importanza dell'interfaciamento tra Laboratorio e Clinica	
Raccomandazioni per l'Endocrinologo e il Patologo Clinico . . . . .»	59
Che cosa l'Endocrinologo dovrebbe aspettarsi dal Patologo Clinico .»	60
Che cosa il Patologo Clinico dovrebbe aspettarsi dall'Endocrinologo »	62
Esempi di risultati discordanti . . . . .»	63
Bibliografia . . . . .»	65
Appendice A: Revisori della bozza del volume . . . . .»	73
Appendice B: Partecipanti alla revisione pubblica della bozza sull'ausilio del laboratorio allo studio della patologia tiroidea. Luglio 14-15, 1995; Anaheim, Ca . . . . .»	74
Appendice C: Sponsor Commerciali . . . . .»	79
Appendice D. Calcolo degli obiettivi per l'imprecisione sistematica e l'im- precisione, come percentuale del coefficiente di variazione [%CV], dalla variazione biologica del T4 e T3 . . . . .»	80
Indice . . . . .»	82





# Caleidoscopio

Italiano

1. Rattu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rattu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rattu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna, Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rattu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rattu 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.
14. Facchinetti F. e 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 e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rattu 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. Biorci 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., Basaglia 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.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatore biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I., Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G.M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.

105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.

## IMMULITE®

### Marcatori tumorali

- AFP
- BR-MA (CA15.3)
- CEA
- Free PSA
- GI-MA (CA 19.9)
- OM-MA (CA 125)
- PSATerza Generazione
- PSA
- PAP

### Ormoni riproduttivi

- DHEA-SO4
- Estradiolo
- FSH
- HCG (Total HCG)
- Free Beta HCG
- Testosterone
- SHBG
- LH
- Progesterone
- Prolattina

### Tiroide

- TSH Terza Generazione
- TSH Rapido
- T3 Totale
- T4 Totale
- Free T4
- T-Uptake
- TBG
- Anti-TPO
- Tireoglobulina

### Allergia

- IgE Totali
- AlaTOP Allergy Screen
- Allergy Food Panel FP5E
- IgE Specifiche Epiteli
- IgE Specifiche Graminacee
- IgE Specifiche Muffe
- IgE Specifiche Alberi
- IgE Specifiche Erbe
- IgE Specifiche Lattice
- IgE Specifiche Acari

### Monitoraggio Farmaci

- Digossina
- Digitossina
- Teofillina

\* In fase di approvazione

### Sierologia

- HBcAb
- HBsAb
- HBsAg\*
- Toxoplasma IgG
- Toxoplasma IgM
- Rubella IgM
- Rubella IgG
- Herpes I & IIIgG
- CMV IgG

### Altri Analiti

- Beta 2 Microglobulina
- C-Peptide
- Ferritina
- Acido Folico
- Vitamina B12
- hGH
- IL-2R
- IL-8
- IL-6
- TSH Canino
- PTH Intatto
- CK-MB
- Pylilinks-D  
(Desossipiridinolina)

### D.O.A.

- Oppiacei
- Cannabinoidi
- Cocaina

### Metabolismo surrenalico

- ACTH
- Cortisolo

### Prossima disponibilità

- IL-2
- Insulina
- Anti-Tireoglobulina
- T4Neonatale
- Free T3
- HPL
- TPS
- CMV IgM
- Herpes I & II IgM
- Anfetamina
- Metamfetamina
- Carbamazepina
- Fenitoina
- Fenobarbitale
- Dosaggi Veterinari



**Direttore Responsabile**

Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rassu@mbox.vol.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**

Alessandra Pater

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Letizia Cuccuru

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciassi

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com>; <http://www.vol.it/pandora> 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 Torti, 32 cr.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Marzo 1998  
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

Caleidoscopio