www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio *Italiano*

Andrea Loviselli
Stefano Mariotti

La sindrome da bassa T3

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

158

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Sped. in A.P. - 45% - art. 2 comma 20/b legge 662/96 - n° 158 - Giugno 2002 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa S.p.A. Genova

Caleidoscopio
Italiano

Andrea Loviselli
Stefano Mariotti

Cattedra di Endocrinologia - Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche "M. Aresu" Università degli Studi - Cagliari

La sindrome da bassa T3

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

158

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

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

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

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

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

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

Molte malattie non tiroidee (traumi maggiori, ustioni, sepsi, infarto del miocardio, linfomi, insufficienza cardiaca etc) sono associate con una ridotta concentrazione ematica di triioidotironina (T3) senza un parallelo incremento del TSH. Il significato fisiopatologico di questo fenomeno è oggetto di discussione da oltre venti anni. Sebbene non sia chiaro se questo rappresenti una reazione endocrina patologica con ridotte concentrazioni di T3 a livello tissutale o piuttosto un adattamento allo stress per proteggere l'organismo contro un metabolismo eccessivo, la conseguenza pratica di questa sindrome è comunque il fatto che la sua presenza è associata in maniera diretta con una prognosi peggiore sia in termini di soppravvivenza che di conseguenze a lungo termine della funzione tiroidea.

Sono stati chiamati in gioco diversi meccanismi per spiegare queste modificazioni endocrine: sicuramente è presente una alterata produzione epatica di T3 da T4, del legame alle proteine sieriche della T4, del trasporto epatico della T4 e della secrezione di TSH. Meno chiare sono le ragioni di tutti questi meccanismi. Alcuni hanno sospettato modificazioni della concentrazione del selenio per l'identificazione della 5-iodotironina deiodinasi di tipo I come selenoenzima, altri ancora l'attivazione del sistema delle citochine, in particolare l'interleuchina-6, con il suo sistema recettoriale, e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α), senza peraltro raggiungere, sinora, unanimi consensi.La conseguenza di tutto ciò è che rimane ancora dibattuta anche l'opportunità di trattare questi malati con una terapia sostitutiva tiroidea.

Gli Autori di questa monografia sono sicuramente tra i maggiori esperti in questo campo in quanto rappresenta, il prof. Mariotti in particolare, "una costa" del Professor Aldo Pinchera.

Il primo autore, il Prof. Andrea Loviselli ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e la specializzazione in Endocrinologia e Malattie metaboliche presso l'Università di Cagliari. Borsista presso la cattedra di Patologia Medica dell'Università di Cagliari, successivamente Ricercatore, attualmente è Professore Associato di Endocrinologia e Metabolismo presso la medesima Università ed è responsabile dell'Unità Operativa Dipartimentale di Obesità e Andrologia presso il Policlinico Universitario di Cagliari. Ha frequentato in qualità di visiting professor il Department of Immunology, St Bartholomew's and Royal London School of Medicine and

Dentistry di Londra. Autore di 227 pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali, è responsabile del sottoprogetto *Schoolchildren* del gruppo di studio *Sardinian Schoolchildren Study Group* (SSSG). E' coordinatore per la Sardegna centro meridionale Del progetto CEE sulla eradicazione del Gozzo endemico. E'socio ordinario della Società Italiana di Endocrinologia (SIE), della Associazione Dietologi Italiani (ADI), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO).

Il Prof. Stefano Mariotti ha conseguito la.Laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Endocrinologia presso l'Università di Pisa quindi quella in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università di Firenze. Dopo essere stato Borsista del Ministero della Pubblica Istruzione presso l'Istituto di Patologia Medica 2 dell'Università di Pisa, è diventato Ricercatore Universitario Confermato presso lo stesso Istituto, Professore straordinario e quindi ordinario di Endocrinologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Endocrinologia presso l'Università di Cagliari. Ha maturato un importante periodo di *Trainership* in *Endocrinology and Thyroid Research*, presso la *University of Chicago* e come *visiting investigator* presso l'*Institut de Recherches Interdisciplinaires en Biologie Humaine et Nucleaire, Université Libre de Bruxelles* e il *Laboratoire des Hormones Protéiques, Faculté de Medecine, Université de Marseille*.Il Professor Mariotti è membro di importanti Società scientifiche: la *European Thyroid Association*, la *American Association for the Advancement of Sciences*, la Società Italiana di Endocrinologia, il Gruppo di Cooperazione in Immunologia. E'inoltre membro del *Ad Hoc Committee for a revi - sed nomencalture of thyroid autoantigens and autoantibodies* della *European Thyroid Association*. E' ancora membro del *Executive Committee della European Thyroid Association,* del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Endocrinologia, e del Comitato Scientifico della Società Italiana di Endocrinologia. I principali campi di interesse del Professor Mariotti sono costituiti dalle malattie tiroidee con speciale riferimento alla autoimmunità tiroidea, alla fisiopatologia endocrina ed alle endocrinopatie autoimmuni.

In quest'ambito ha condotto numerosi progetti di ricerca sulla patogenesi delle tireopatie autoimmuni studiando nella fase pre-clinica i bambini di età scolare, gli autoepitopi della perossidasi tiroidea. Fa parte del progetto nazionale di ricerca "Fisiopatologia Endocrina" (Responsabile nazionale: Prof. Aldo Pinchera), e di progetti finanziati dalla CEE sulla eradicazione del gozzo endemico e dei disordini da carenza iodica nell'Italia Meridionale, e mirato allo screening della prevalenza della autoimmunità tiroidea e IDDM oltre ad una ricerca finalizzata del Ministero della Sanità sul rapporto tra ambiente e genetica nell'eziopatogenesi dell'autoimmunità.

Sergio Rassu

Introduzione

Da circa 30 anni è noto che i livelli degli ormoni tiroidei si riducono nel digiuno e in corso di malattia. Nelle malattie di media gravità si può riscontrare una diminuzione dei livelli ematici della 3, 5, 3'-Triiodothyronina totale (TT3) ma se la gravità della malattia è maggiore si riducono anche dei livelli ematici della 3, 5, 3', 5'-Tetraiodotironina totale (TT4) e dell'ormone tireotropo (TSH) [1]. Queste alterazioni sono abbastanza comuni nei pazienti ospedalizzati e possono costituire un problema clinico di una certa rilevanza, in quanto può mascherare la presenza di una tireopatia in atto.

Questa condizione è stata originariamente denominata sindrome con bassa TT3 (Low-T3 syndrome) dalla principale alterazione degli ormoni tiroidei circolanti. Questa definizione non tiene tuttavia in conto delle basse concentrazioni circolanti di TT4 e di TSH osservate nelle condizioni più gravi. E' stato pertanto necessariamente proposto il termine di "Sindrome del malato eutiroideo" ("*Euthyroid Sick Syndrome*") (ESS), in base all'assunto che i pazienti con questa anomalia non siano veri ipotiroidei, nonostante i bassi livelli dell'ormone nel sangue. Una definizione alternativa, che non presume lo stato metabolico del paziente, è quella di "Sindrome della malattia non tiroidea" ("Non Thyroidal Illnesses Syndrome" (NTIS), che in base alle attuali conoscenze sembra più appropriata e verrà pertanto utilizzata in questa monografia (Tab. 1) [2]. La caratteristica che invariabilmente definisce questa

- **Low-T3 syndrome (sindrome della bassa T3)**
- **Euthyroid sick syndrome (ESS)**
- **Nonthyroidal illness (NTI) syndrome (NTIS)**

Tabella 1. Terminologia utilizzata per indicare la sindrome con bassa T3.

sindrome è costituita dal ripristino dei normali valori degli ormoni tiroidei (OT) circolanti nella fase di guarigione. E' stato pertanto affermato che essa rappresenti una risposta ipofisaria e tiroidea alla malattia di base, che determina un abbassamento del "set point" del sistema al fine di ridurre il dispendio energetico. In questo senso le alterazioni ormonali tiroidee nella NTIS

rappresenterebbero un fenomeno di adattamento con effetti favorevoli per la malattia di base. Peraltro alcuni studi condotti su pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva hanno evidenziato una stretta correlazione fra gravità della malattia, prognosi infausta ed entità delle alterazioni, sebbene questa correlazione possa rappresentare una sorta di epifenomeno. E' stato quindi ipotizzato che la NTIS rappresenti in realtà un maladattamento allo stato di malattia in grado di ridurre le funzioni vitali e peggiorare la prognosi [3, 4] (Fig. 1). Questo dilemma è ancora ben lungi da essere risolto e le dispute iniziate da oltre 20 anni sono state recentemente riaperte da una provocatoria rassegna di [5] sulla opportunità o meno di trattare i pazienti con NTIS con ormoni tiroidei.

Figura 1. Il dilemma della NTIS.

Alterazioni dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide nella NTIS

Come riportato nella Tab. 1, le alterazioni degli OT e del TSH sono rappresentate da riduzione della concentrazione di TT3, da aumentate concentrazioni di reverse TT3 (rT3), eventualmente associate a riduzioni della TT4 e variabile comportamento del TSH (Fig. 2).

La attuale diffusione di metodiche di misurazione delle frazioni libere degli OT ha paradossalmente aumentato e forse complicato i quadri biochimici riscontrabili nella pratica clinica [6]. Sono infatti osservabili basse concentrazioni di ormoni totali ma normali valori delle frazioni libere e viceversa. Queste apparenti contraddizioni sono in realtà da una parte imputabili a problemi di metodologia e dall'altra possono sottendere la presenza un lieve stato d'ipotiroidismo periferico, la cui identificazione è spesso difficoltosa.

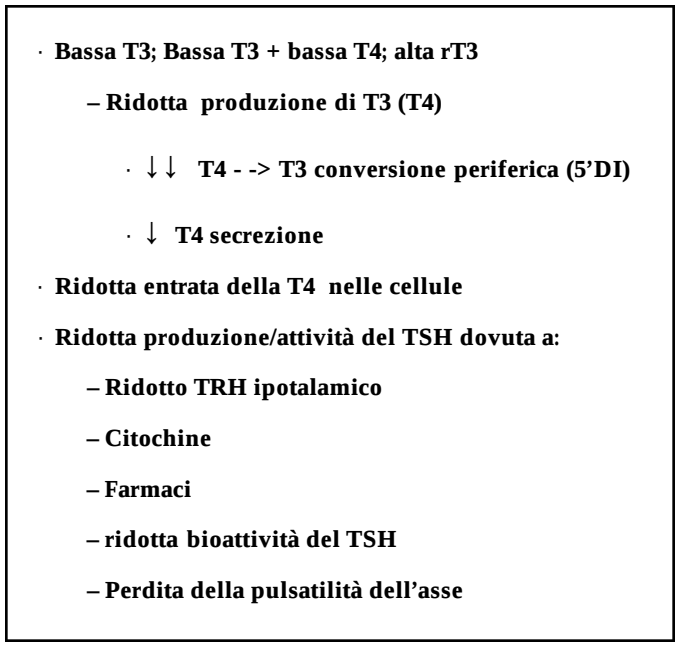

Figura 2. Anormalità degli ormoni tiroidei nella NTIS.

NTIS con sola bassa TT3

Nella maggior parte dei casi la riduzione della T3 totale (TT3) costituisce l'unica anomalia rilevabile. E' presente, in genere, in malattie meno gravi o acute in cui le concentrazioni dell'ormone possono ridursi già dai primi 30 minuti dall'inizio della malattia non tiroidea e raggiungere sino al 60-40% dei valori normali entro le prime 24 ore [7]. L'entità della riduzione è ben correlata con i parametri di gravità delle malattia di base quali l'indice di mortalità negli infartuati, nei pazienti tubercolari e nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva [1] (Fig. 3).

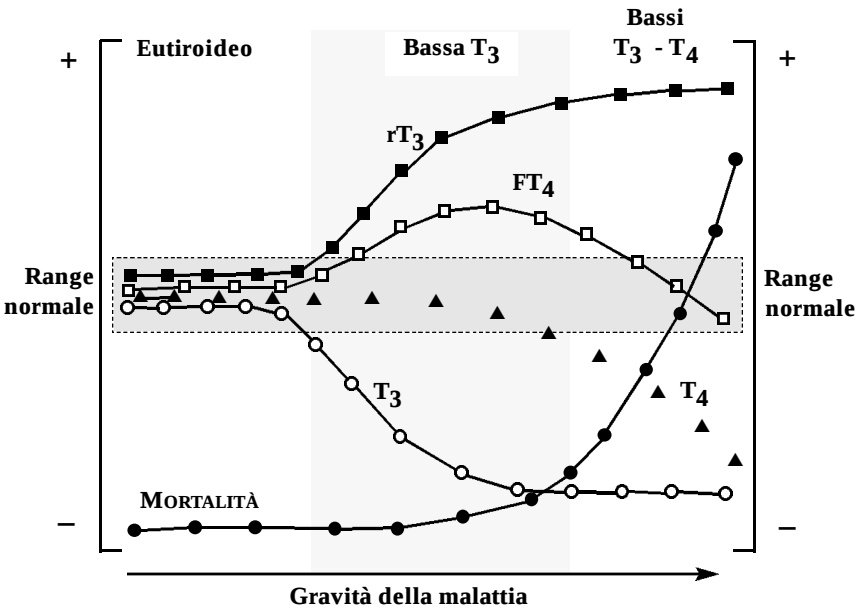

Figura 3. Rappresentazione schematica del comportamento degli ormoni tiroidei in corso di NTIS .

NTIS con bassa TT3 e bassa TT4

Il comportamento della T4 totale (TT4) è assai variabile [8] e meno costante rispetto alla TT3. Nelle forme meno gravi la TT4 può essere addirittura aumentata costituendo una sindrome che è stata denominata "Ipertiroxinemia eutiroidea". Come discusso più dettagliatamente nei paragrafi successivi sulla patogenesi, questo fenomeno trova ragione nella principale alterazione del metabolismo periferico degli OT nella NTIS rappresentato dalla ridotta attività della 5' desiodasi (5'-DI) Nel trauma acuto così come nel bypass aorto-coronarico [9] o durante il digiuno per breve tempo non vi è riduzione del TT4 ematico. In caso di malattie a decorso più prolungato o con il perdurare ed il peggioramento della condizione di base si osserva una riduzione dei livelli di TT4 che si associa ai già bassi livelli di TT3.

Questo fenomeno rende conto della comune osservazione che la maggioranza dei pazienti ricoverati in una Unità di cure intensiva presentano bassi livelli di TT4 e TT3.

Un marcato decremento della TT4 è associato con un'alta probabilità di morte: quando le concentrazioni ematiche di TT4 dei pazienti con grave NTIS scendono sotto i 4 ng / dL, la probabilità di morte è circa del 50%, per raggiungere la probabilità del 80% con concentrazioni sotto 2 ng / dL [4, 10].

Comportamento del TSH circolante nella NTIS

Le concentrazioni del TSH circolante nella NTIS è estremamente variabile anche in rapporto alla fase temporale della malattia di base in quanto è stato riscontrato normale, ridotto o addirittura marcatamente basso, anche se di solito non è inferiore a 0.05 µU / mL. [11-14]. In ogni caso, il TSH è di solito inappropriatamente normale in relazione ai bassi livelli degli OT totali (Fig. 4). L'introduzione di metodiche di 3° generazione con sensibilità elevata (0.001 µU / mL) consente in generale una differenziazione fra pazienti con ipertiroidismo (con TSH solitamente indosabile) e quelli con NTIS che presentano valori bassi ma dosabili dell'ormone, anche se ci possono essere seppur raramente risultati sovrapponibili [15].

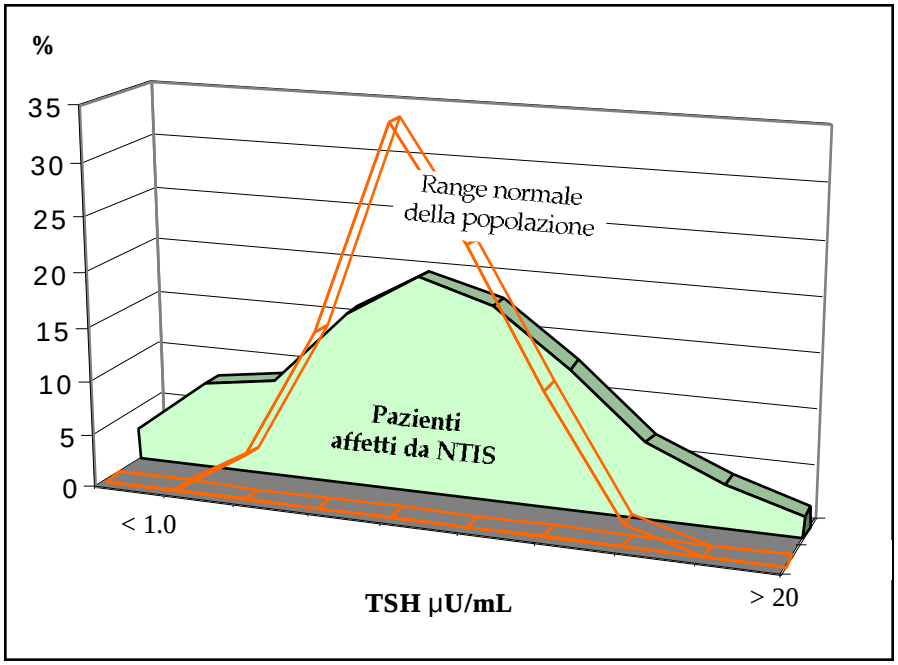

Figura 4. Rappresentazione schematica della distribuzione delle concentrazioni ematiche del TSH in soggetti normali in pazienti affetti da NTIS. Nell'asse delle ascisse sono riportati i valori relativi di TSH nell'asse delle ordinate la popolazione.

Il riscontro in alcuni pazienti di livelli di TSH superiore al normale depone per una fase di miglioramento della malattia di base, in cui si attua processo di recupero funzionale della tiroide [8, 16, 17].

Il picco di risposta del TSH al TRH test standard in corso di NTIS è variabile (Fig. 4); molti pazienti hanno una risposta inferiore alla norma [18] ed altri hanno una risposta normale [19]. Inoltre è stata osservata una riduzione dell'entità del picco notturno ed una perdita del ritmo diurno del TSH [20].

Frequenza della NTIS

La prevalenza della NTIS è risultata assai variabile ma in generale è nettamente superiore a quella della patologia tiroidea propriamente detta e rappresenta nettamente la causa più frequente di alterazione dei valori ormonali tiroidei [21].

Nella popolazione generale uno studio di Nardi e coll. in anziani apparentemente sani (> 65 anni) di una comunità rurale hanno riscontrato una frequenza media del 3.6%, con una preponderanza netta del sesso femminile e nei soggetti di età più avanzata [22].

Nei vari studi condotti su pazienti affetti da patologie diversificate per gravità e tipologia, sono stati riportati valori variabili dal 2.8% in anziani ambulatoriali [23, 24], al 15% circa in pazienti ospedalizzati non selezionati [25, 26], al 23% in pazienti ospedalizzati in un reparto di Medicina Interna in cui erano ricoverati pazienti preselezionati per gravità di malattia [27]. In un altro studio condotto su un numero elevato di pazienti, il 19% presentava ridotte concentrazioni ematiche di TT3, l'8% ridotti livelli della TT4 e il 15% ridotti livelli ematici di FT4; inoltre L'1% circa di questi pazienti mostrava livelli ematici elevati della TT4 o della FT4 (29). Valori decisamente più bassi sono stati riscontrati in un'analisi dei risultati dei test di funzionalità tiroidea eseguiti sia in pazienti ambulatoriali che ospedalizzati presso l'Azienda Ospedaliera di Parma nel 1995 [7], un quadro di bassa TT3 era presente nel 1. 8%, probabilmente a causa di una bassa frequenza di malati gravi, comprovata anche dalla bassa prevalenza di una "Low TT4".

Tassi di prevalenza decisamente più elevati sono stati riscontrati in pazienti affetti da patologie acute) e in patologia neoplastica (40%; [28]; nel 66% di pazienti affetti da stadi avanzati di neoplastica studiati da [29] e nell'86% nei pazienti in gravi condizioni generali o con perdita di peso di recente insorgenza studiati da Tellini et al. [30].

Una recente metanalisi della letteratura sulla prevalenza delle tireopatie accertate o misconosciute in pazienti ambulatoriali e ricoverati in reparti di

medicina generale, riporta che la frequenza media del quadro è di circa il 15% del totale dei pazienti esaminati nei vari studi [31].

Eziopatogenesi

Molte malattie non tiroidee e vari farmaci e mezzi di contrasto possono influire sull'economia tiroidea a tutti i livelli dalla secrezione ormonale al trasporto al metabolismo degli OT (Tab. 2). Le alterazioni più consistenti e notevoli, comuni a molti processi di malattia sono quelle riguardanti il trasporto dell'ormone tiroideo e le varie tappe del suo metabolismo. L'entità dei bassi valori di TT3 può variare da valori bassissimi a valori subnormali con valori medi intorno al 40% del livello normale.

La cinetica dell'ormone in corso di NTI è di fatto alterato in alcune tappe in parte ben precisate ed in parte solo ipotetiche (Fig. 5). E' ben noto che solo il 20% della TT3 circolante deriva dalla diretta produzione tiroidea mentre il restante 80% deriva dalla conversione periferica della TT4, che costituisce cosi una riserva circolante atta a fornire ai tessuti periferici la quantità di ormone necessaria in ogni momento per i fini aggiustamenti metabolici. La

- **Cause fisiologiche**
  - ***– Feto/neonato***
  - ***– Età molto avanzata (?)***
- **Cause patologiche**
  - ***– Digiuno***
  - ***– Malnutrizione***
  - ***– Malattie croniche sistemiche***
    - *Diabete mellito non controllato*
    - *Epatiti croniche, cirrosi*
    - *Insufficienza renale*
    - *Psicosi gravi*
    - *AIDS*
  - ***– Altre malattie gravi acute o croniche***
    - *Infarto del miocardio*
    - *Ustioni*
    - *Tumori maligni avanzati*
  - ***– Traumi fisici***
  - ***– Interventi chirurgici***
  - ***– Farmaci***
    - *Amiodarone*
    - *Cortisonici*
    - *Propanololo*
    - *Propiltiouracile*
  - ***– Mezzi di contrasto Rx***
    - *Acido iopanoico*

Tabella 2. Principali cause della "sindrome da bassa TT3".

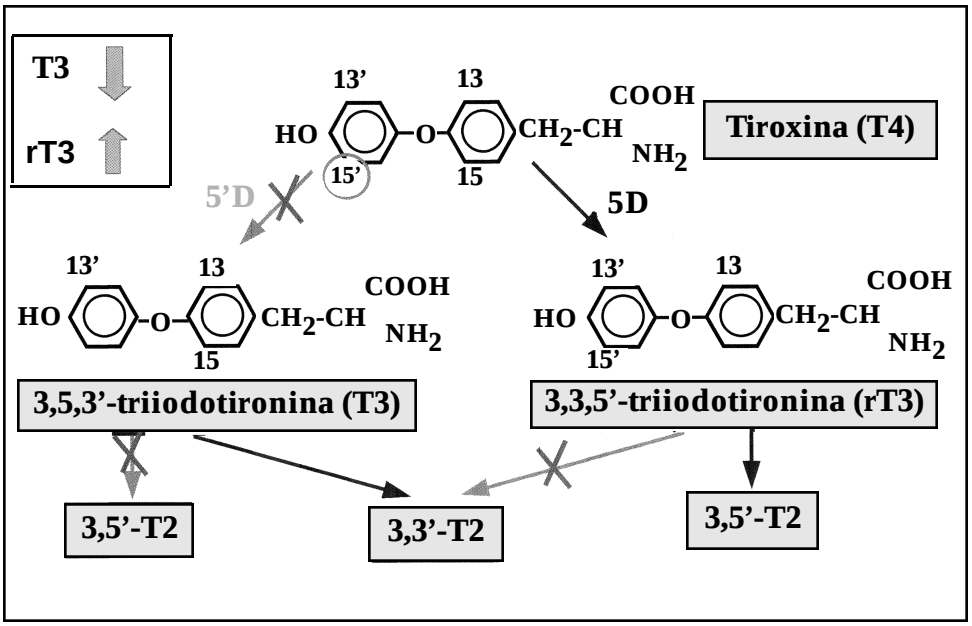

Figura 5. Anomalia principale nella " sintrome da bassa T3" nelle malattia non tiroidee acute.

produzione periferica è dovuta all'attività della desiodasi un enzima di cui si conoscono tre tipi: il tipo I che desiodina la T4 sia in posizione 5 che 5', è inibito dal PTU e si trova nel rene nel fegato e nella tiroide. Il tipo II che agisce solo sullo Iodio in posizione 5' è PTU insensibile e si trova nel cervello, nell'ipofisi e nel tessuto adiposo. Il tipo III è specifico solo per la posizione 5, è anch'esso PTU insensibile e si trova nel cervello nella pelle e nella placenta. La T4 è convertita inoltre in periferia in reverse T3 (rT3) tramite la desiodasi tipo III. La rT3 a sua volta è degradata in T2 dalla stessa desiodasi tipo I. A livello cerebrale dove gli ormoni tiroidei hanno estrema importanza sia nel periodo della embriogenesi sia nell'età adulta, la TT3 deriva dall'attività della desiodasi di tipo II che si attiva in condizioni di riduzione della produzione della TT4, come nel caso della carenza iodica; tutto ciò, permette un parziale compenso nella fornitura di TT3 al cervello [8].

La principale e certamente la più accreditata causa della riduzione della TT3 in corso di NTIS è costituito dal decremento dell'attività della desiodasi di tipo I, la cui doppia attività giustifica la contemporanea riduzione della TT3 e l'aumento della reverse T3 (rT3) che si risconta nella maggior parte delle NTIS, con l'eccezione dell'AIDS e dell'Insufficienza renale cronica (IRC). La degradazione "monodesiodinativa" non è la sola via del metaboli-

smo dell'ormone tiroideo ad essere perturbata nelle malattie non tiroidee. In realtà la via non desiodinativa della degradazione della T4 può essere marcatamente aumentata. Stime fatte su pazienti diabetici [32] indicano un aumento dal 23% al 47% di questa via di eliminazione ormonale che include la deaminazione ossidativa e la decarbossilazione con formazione di *acido tetraiodotiroacetico* (TETRAC) e a*cido triiodotiroacetico* (TRIAC) e successiva coniugazione ed eliminazione fecale [33]. Una terza via catabolica che risulta incrementata nella NTIS è costituita dalla solfatazione della TT4, attraverso la tironinasulfotransferasi; questo enzima inoltre catabolizza anche la TT3, per cui la sua iperattività riduce le già basse concentrazioni di TT3, data la più rapida eliminazione renale dei prodotti solfatati. Altri autori suggeriscono che un altro possibile meccanismo che spiegherebbe sia la bassa TT3 che la bassa TT4 consiste in una ridotta captazione di quest'ultima da parte dei tessuti periferici, che da una parte ne determina una più rapida eliminazione e dall'altra determina una ridotta produzione di TT3. La possibile importanza dell'alterata captazione cellulare della TT4, è stata rilevata nei primi studi di Jennings nel 1979 [34], dove è stato dimostrato che una produzione ridotta di TT3 in fegati perfusi isolati di ratti digiuni era associata ad un diminuito uptake del TT4; la produzione della TT3 ritornava normale quando l'uptake della TT4 si normalizzava mediante l'incremento esogeno della sua concentrazione. Arem et al nel 1993 [35] in soggetti sani deceduti per trauma cranico aveva dimostrato una riduzione del contenuto di TT3 in vari tessuti fra cui cervello e fegato ad eccezione del miocardio e del tessuto muscolare scheletrico mentre la TT4 era ridotta solo nel fegato. Dai brillanti studi di Everts e coll. [36] effettuati su fegato di ratto e umano perfusi ed in cellule ipofisarie di ratto, in cui gli Autori sono riusciti a mimare un quadro di NTI, si evince che esistono differenti sistemi di trasporto della TT4, che sono ridotti nel fegato e normali nell'ipofisi, giustificando anche cosi il normale TSH a fronte di un ridotto TT3.

Nei pazienti con disordini non tiroidei i tassi di trasferimento della TT4 dal siero ai tessuti come il fegato, sono più bassi nei pazienti più gravi che hanno anche le più alte concentrazioni di FT4 determinate tramite dialisi all'equilibrio; invece in pazienti sani eutiroidei i tassi di trasferimento di TT4 dal siero ai tessuti rapidamente equilibrabili sono più alti in coloro che hanno le più alte frazioni libere di T4 [8]. E' stata inoltre a lungo ipotizzata la presenza di inibitori specifici di legame della TT4 alle proteine circolanti, che rendono ragione degli aumentati tassi relativi delle frazioni libere rispetto alle totali [37].

Un'altra possibile causa di ridotta captazione della T4 nei tessuti periferici può essere dovuto alla presenza fattori circolanti inibenti la cui natura è stata oggetto di vari studi. Chopra e coll [38] ipotizzavano che fossero costituiti da acidi grassi: livelli di FFA oltre i 5 mmol/L con un rapporto molare

di FFA / albumina di 5 possono produrre questa anomalia e basse dosi di eparina che stimola la lipoprotein lipasi possono produrre elevati livelli di FFA [39]. Questa situazione può verificarsi in pratica durante la dialisi prolungata, in cui le alte somministrazioni di eparina determinano alti livelli di FFA. Altri autori, utilizzando la deiodinazione della TT4 come indice di trasporto cellulare dell'ormone negli epatociti di ratto, trovarono che il siero dei pazienti NTIS gravi causava una ridotta captazione cellulare e suggerivano come possibili responsabili le elevate concentrazioni di acidi grassi non esterificati, di bilirubina ed i bassi livelli di albumina [40].

Per contro Brent e Hershman [16] mediante somministrazione di TT4 a pazienti con NTIS grave e seguendone l'andamento per 14 giorni dimostravano la capacita della T4 intravenosa di restaurare il pool plasmatico normale, negando quindi un ruolo causale della bassa TT4 da parte di inibitori circolanti di legame. Anche un'altro studio nega l'importanza di inibitori di legame: Mendel [41] non trovò alcuna prova dell'inibitore del T4 legante le proteine in uno studio di 111 pazienti in un reparto di terapia intensiva; peraltro quasi tutti i pazienti avevano valori di TT4 entro il range della norma a significare la moderata gravità della NTIS.

Questi lavori hanno stabilito che dette sostanze non inibivano l'azione della 5'-deiodinasi, dato che non inibivano la deiodinazione della rT3 dai microsomi del fegato di ratto ma inibivano l'uptake del TT4.

Va considerato, infine, che il trasporto della TT4 attraverso la membrana cellulare di tessuti come il fegato è influenzato dalla minore disponibilità energetica [42] che si associa alla restrizione calorica ed alle gravi malattie sistemiche.

E' possibile in definitiva che il ridotto rifornimento ormonale nella NTIS sia causato da multipli fattori e il ridotto uptake cellulare sia uno di questi.

Un terzo fattore che può costituire un importante evento causale nel determinare la bassa TT4 è la riduzione della produzione del TSH, che però si verifica solo nella fase avanzata delle patologie croniche debilitanti [43]. Una serie di dati clinici e sperimentali suggeriscono che un'alterazione nella funzione ipotalamo-ipofisaria sia una causa o almeno una concausa della bassa produzione di ormone tiroideo.

Nei ratti il digiuno riduce l'mRNA ipotalamico per il TRH, riduce il TRH nel sangue refluo portale e riduce il contenuto pituitario di TSH [44]; questo dato è stato confermato anche nei pazienti deceduti per NTIS in uno studio recente che ha documentato una riduzione di mRNA del TRH nei nuclei paraventricolari ipotalamici [45].

La risposta al TRH esogeno è stata riportata variabile nei diversi studi, risultando risposte soppresse o persino aumentate [18, 19]. La somministrazione di TRH è stata suggerita come un mezzo efficace per riportare livelli sierici ormonali nel range normale in pazienti con NTIS. Un recente studio di

Van den Berghe dimostra che la somministrazione di TRH a pazienti con grave NTIS conduce ad un aumento sia del TSH sia di TT3 e di TT4 [46]. Questi dati costituiscono una valida dimostrazione del ruolo di una ridotta funzione ipotalamica quale causa dell'NTIS.

La produzione ipofisaria del TSH è probabilmente ridotta nella maggior parte dei pazienti con NTIS che hanno bassi livelli di TSH in presenza di livelli ridotti di TT3 e TT4 ematico. In ogni caso la risposta ipofisaria deve essere anomala perchè il TSH è normale o ridotto a fronte dei bassi livelli sierici ormonali.

E' verosimile che ci sia una aumentata conversione intrapituitaria di TT4 in TT3 che mantiene l'ipofisi in una condizione di eutiroidismo mentre i tessuti periferici sono ipotiroidei, come suggerito dagli studi di Everts e coll. prima riportati

Un'altra possibilità è che alcuni altri metaboliti di T4 possono essere coinvolti nel controllo della risposta ipofisaria. Per esempio il TRIATEC o il TETRAC generati dal metabolismo della TT4 potrebbero controllare la risposta ipofisaria [47] ma non c'è una solida prova sperimentale. Deve essere anche ricordato che il difetto nella funzione ipofisaria non è ristretta al TSH ma coinvolge anche altri ormoni ipofisari quali per esempio le gonadotropine che sono inappropriatamente normali in pazienti gravi a fronte dei bassi valori di testosterone. In contrasto, il livello di ACTH e glucocorticoidi è generalmente aumentato. Molto probabilmente questi cambiamenti sono l'effetto sull'ipotalamo di varie integrazioni neurali di fattori multipli incluso lo stress, il digiuno,i glucocorticoidi e le citochine. E' molto probabile che la riduzione sia del TRH sia della risposta del TSH al TRH sono indotte da glucocorticoidi e citochine [48]. Le variazioni diurne nei livelli di glucocorticoidi, almeno in parte, controllano la variazione diurna dei livelli di TSH diminuendo forse la risposta ipofisaria al TRH [49]. Alti livelli di glucocorticoidi nella malattia di Cushing sopprimono il TSH e causano una modesta riduzione nei livelli sierici ormonali [50] ed inoltre sopprimono la risposta ipofisaria al TRH nell'uomo [48]. Anche le fisiologiche aumentate concentrazioni di glucocorticoidi endogeni dovute allo stress negli animali causa la soppressione del TSH e dei livelli circolanti della TT3 e della TT4 [51].

Le citochine che come è noto sono prodotte in gran quantità in corso di gravi malattie possono avere un ruolo di connessione fra l'ipotesi centrale e l'ipotesi periferica. C'è stato molto interesse recentemente sul ruolo delle citochine nella patogenesi della NTIS che risulta ancora poco chiaro. Le citochine prodotte da cellule mononucleari in molti disordini infiammatori e infettivi sono ora riconosciute come importanti fattori di malattie [52, 53] e questa informazione ha portato alla loro considerazione come fattori concausali della NTIS [54].

Studi su animali [55-59] e su volontari [60] hanno mostrato che la sommi-

nistrazione sistemica del fattore di *necrosi tumorale* (TNF-alfa) e l'*interleuchina-beta* (IL-1beta) determinano stati di malattia accompagnati da una riduzione delle concentrazioni sieriche di TT3 e da un aumento dell'rT3. La consapevolezza del fatto che TNF-alfa [61] e che IL-1beta [62] siano solo raramente rilevabili nel siero di pazienti con NTI, ma che entrambi possono indurre la sintesi della citochina interleuchina-6 (IL-6) [63], ha condotto alla ipotesi che le IL-6 potrebbero essere coinvolte nella patogenesi della NTIS [64].

E' noto oggi che le IL-6 hanno degli effetti regolatori su molti sistemi endocrini ed agiscono in modo indipendente od in associazione con altre citochine [65]. In particolare il tireocita è un bersaglio per le IL-6 che sopprimono la produzione di cAMP [66], l'espressione genetica della perossidasi tiroidea [67] e la secrezione di T3 da tireociti umani in cultura [68]. Il bersaglio meglio caratterizzato per l'azione delle IL-6 è il fegato, dove, in risposta alla malattia, queste inducono una tipica risposta della fase acuta [69, 70].

Lo studio di Davies et al. [71] sulla relazione tra concentrazione dell'ormone tiroideo in circolo e l'IL-6 sierico in un ampio gruppo di pazienti ospedalizzati con varie NTIS ha dimostrato che vi erano significative correlazioni negative tra la TT3 e la TT4 ematica e l'IL-6 in circolo, ma non tra il TSH e le IL-6 per l'intero gruppo, supportando così l'ipotesi che le IL-6 sono coinvolte nella patogenesi della sindrome [71]. E' importante sottolineare che in questo studio il sottogruppo più gravemente ammalato presentava i mutamenti più marcati della TT3, TT4 e TSH unitamente alle concentrazioni più elevate di IL-6; tuttavia questi dati suggeriscono che le IL-6 non hanno un ruolo determinante in tutti i tipi di NTI. Nel sottogruppo di pazienti con disturbi renali, mentre vi era una proporzione elevata di pazienti con basse concentrazioni ematiche di TT3 e TT4, le concentrazioni di IL-6 in circolo erano inferiori rispetto a quelle dei pazienti di tutti gli altri sottogruppi tranne che in quello dei pazienti in medicina generale e chirurgia.

In uno studio recente l'effetto della somministrazione delle IL-6 a pazienti con tumore del rene [72] dimostra che, mentre questa citochina determina un'acuta soppressione delle concentrazioni ematiche di TT3 e del TSH e un aumento delle concentrazioni dell'rT3 entro 4 ore dalla sua somministrazione, questi stessi effetti tendono a scomparire in un periodo di 4-6 settimane, con normalizzazione dell'rT3 e del TSH e un ritorno delle concentrazioni della TT3 nei valori normali. Questo lascia pensare che l'influenza delle IL-6 nella patogenesi della NTI sia di breve durata e che sia una caratteristica della malattia nella fase acuta piuttosto che nella fase cronica, dove concorrono altri fattori non identificati che determinano la perpetuazione della sindrome nel lungo periodo. Quanto detto riguarda anche i risultati dei pazienti con altre patologie renali

L'inibizione della deiodinazione dell'ormone tiroideo è ritenuta essere il meccanismo attraverso cui le citochine possono mediare i cambiamenti della

NTI [8], tuttavia tale ipotesi non è suffragata da risultati nei ratti. Sia la somministrazione di TNF-alfa che il IL-Ibeta stimola l'attività dell'enzima 5'D-1 in vitro [57, 58] e recenti lavori hanno dimostrato come le IL-6 stimolino l'attività dell'enzima 5'D-I *in vitro* [73].

Il significato di questa paradossale stimolazione dell'attività dell'enzima 5'D-I osservata in vitro non è stato compreso. E' stato ipotizzato che in vivo le IL-6 inducano la sintesi di una proteina in fase acuta, che per contro ha effetti diretti sul trasporto e sul metabolismo dell'ormone tiroideo [8], ma tuttavia non ci sono prove concrete al riguardo.

In sintesi, si può concludere che, laddove in pazienti con NTI non esista una correlazione negativa significativa tra le concentrazioni sieriche di IL-6 e le alterazioni nelle concentrazioni dell'ormone tiroideo in circolo, le IL-6 possono non essere un fattore cruciale nell'alterazione del metabolismo dell'ormone tiroideo. I dati sperimentali suggeriscono che l'INF- gamma potrebbe essere un'altra citochina capace di influenzare il metabolismo dell'ormone tiroideo. Al fine di verificare l'effettivo coinvolgimento dell'INF-gamma nella patogenesi della NTI, De Metz e altri [74] hanno misurato le concentrazioni degli ormoni tiroidei e delle citochine nel plasma (TNF-alfa; IL-6) per 24 ore dopo la somministrazione sottocutanea di INF-gamma. Nessun effetto veniva osservato su alcuno degli ormoni tiroidei misurati e sulle concentrazioni plasmatiche di TSH. Comunque l'INF-gamma non modificava i livelli plasmatici di IL-alfa, ma determinava solo una modesta ma significativa elevazione dei livelli plasmatici di IL-6. Si è concluso che la somministrazione di INF-gamma in soggetti sani non provoca a breve termine alterazioni del metabolismo dell'ormone tiroideo [74].

Ruolo del digiuno

L'ipotesi secondo cui i cambiamenti delle abitudini alimentari provochino un meccanismo di adattamento, si riferiscono più che altro alle modeste variazioni nell'equilibrio dell'ormone tiroideo che si manifestano nella fame. Anche in questo caso tuttavia, l'evidenza non è così netta. Gardner e coll. [75], hanno osservato che il digiuno in soggetti sani di sesso maschile maschi normali faceva diminuire la T3 sierica e che la somministrazione di 5 μg di T3 ogni 3 ore (40 μg al giorno) portava la concentrazione di T3 leggermente al di sopra dei livelli normali (prima del digiuno) e che l'escrezione dell'urea era aumentata. Questi ricercatori suggerivano quindi che la riduzione della T3 indotta dal digiuno economizzava l'azoto. Burman e coll. [76] condussero studi simili che dimostravano la diminuita attività metabolica durante il digiuno, che però incrementava durante la somministrazione di T3 a dosi tali da determinare un leggero ipertiroidismo (60-100 μg / die). La caduta della TT3 nel siero durante un'alimentazione ipocalorica negli esseri umani fu visto da Osburne et al. [77] e ciò causava un apparente ipotiroidismo, indica-

to da una bradicardia sinusale e da vari parametri ECG. La somministrazione di T3 (30 µg / die) o T4 (100 µg / die) eliminavano rapidamente queste anormalità.

Quello che si è potuto osservare è che con la limitazione calorica e la perdita di peso c'è una modesta diminuzione del tasso metabolico residuo di circa il 10% e un notevole squilibrio nel siero della T3, che diminuisce quasi del 50% [78, 79]. Negli animali, la fame, causa una riduzione della capacità della T3 di legarsi ai recettori nucleari del fegato (dovuta ad una diminuzione della quantità di proteina presente nel recettore stesso) [80]. Nel cervello di ratto Sanchez e coll. nel 1991 [81] osservarono la fame non modificava il contenuto o la capacità di legame del recettore della T3 ma che la malattia indotta (diabete) causava una diminuzione della capacità di legame dell'ormone tiroideo ai recettori dei nuclei delle cellule gliari. Sempre nel ratto il digiuno riduce l'mRNA ipotalamico per il TRH, riduce il TRH nel sangue refluo portale e riduce il contenuto ipofisario di TSH [44]. Tutto questo suggerisce che un declino del TT3 ematica durante un'alimentazione ipocalorica mima l'ipotiroidismo, interpretabile come un tentativo di adattamento.

Byerley ed Héber presentarono invece dati contrastanti [82], infatti, sebbene evidenziassero che durante il digiuno, nei soggetti normali, il tasso metabolico e la produzione di CO_2 e l'escrezione dell'azoto urinario diminuivano, osservarono che l'aggiunta di T3 (30 µg / giorno di T3) non ripristinava i livelli normali di questi parametri. Questi ultimi dati suggeriscono quindi che la diminuzione della TT3 non si collega con il risparmio proteico riscontrato nel digiuno; il digiuno quindi induce una diminuzione del BMR, riduce la perdita di azoto e tende a far diminuire il livello di TT3, ma la sostituzione con T3 non riporta il BMR alla norma e modifica il metabolismo proteico. Da questo studio non può essere provato che la diminuzione della T3 esercita uno specifico adattamento fisiologico con effetto di risparmio proteico durante il digiuno, sebbene questa rimanga una ragionevole possibilità. Tuttavia anche ammettendo che questo sia vero qualunque rapporto con la NTIS è estremamente problematico. In particolare i cambiamenti dell'approvvigionamento dell'ormone tiroideo causati da un breve periodo di tempo di digiuno in un uomo sono molto modesti e non sono paragonabili alla rapida diminuzione nell'approvvigionamento dell'ormone trovato in pazienti gravemente malati con livelli di TT4 sotto 4 µg / dL; inoltre non c'è prova che queste piccole diminuzioni della TT3 aumentino la probabilità di morte come accade in gravi malattie.

Sebbene un breve periodo di digiuno sia la norma nei pazienti sottoposti ad un minore intervento chirurgico o che sono ospedalizzati per malattie acute, non è certo consuetudine che il digiuno continui durante la malattia. Infatti, i pazienti sono integrati con glucosio, vitamine, lipidi, aminoacidi ed ogni fattore necessario immesso da ogni percorso possibile per mantenere

un'appropriata nutrizione. Così sebbene il digiuno sia frequente nei malati ospedalizzati, in generale i pazienti NTIS non sono od almeno non dovrebbero essere denutriti.

Influenze farmacologiche

La contemporanea somministrazione di farmaci nei pazienti malati complica ovviamente l'interpretazione patogenetica della NTI. Infatti sono numerosi i farmaci che possono interferire con gli ormoni tiroidei in tutte le fasi del loro metabolismo [83].

Un'altro aspetto da non sottovalutare è che molti pazienti NTI soprattutto se ricoverati in reparti di terapia intensiva sono sottoposti a terapia con cortisonici e/o dopamina che possono sopprimere i livelli del TSH.

La dopamina è una catecolamina naturale con proprietà ipofisiotropiche, che data a supporto della funzione cardiaca e renale può giocare un ruolo in molti pazienti che sviluppano bassi livelli ormonali durante un ricovero in terapia intensiva. La dopamina inibisce direttamente la secrezione di TSH, deprime ulteriormente la già anomala produzione di ormone tiroideo e induce significativi peggioramenti dei bassi livelli ormonali.

L'infusione di dopamina a dosi di 5-10 μg/min. determina un'immediata riduzione della secrezione di TSH, [84]. Questa monoamina riduce l'ampiezza della secrezione pulsatile del TSH, con riduzione maggiore della secrezione notturna rispetto a quella diurna [85] che è sufficiente a determinare, nei soggetti sani, una diminuzione della secrezione tiroidea, nell'arco di 48 ore, le concentrazioni sieriche di T3 e T4.

Greet Van de Berghe et al. hanno studiato l'effetto dell'infusione di dopamina (5 ng/Kg/min) sulla NTI di pazienti gravemente malati, sia prolungata che dopo infusioni brevi (15-21 ore): le concentrazioni di TSH sierico sono state trovate sorprendentemente basse sotto infusioni di dopamina con un netto rialzo immediatamente dopo la sospensione dell'infusione [86]. Gli effetti inibitori riportati dall'infusione di dopamina sulla secrezione di TSH in volontari sani possono quindi essere estesi anche ai malati gravi. L'incremento del TSH dopo sospensione della infusione prolungata di dopamina (3 giorni) è nell'intervallo della risposta normale del TSH al TRH, sebbene quest'ultimo sia più pronunciato. Similmente una infusione prolungata di dopamina è risultata associata a più bassi livelli di T4 e T3 che salgono a valori virtualmente normali entro le 24 ore dalla sospensione della somministrazione della dopamina. Queste osservazioni indicano che l'effetto soppressivo sull'asse tiroideo aumenta con la durata dell'infusione di dopamina [86]. Inoltre nella notte seguente la sospensione della somministrazione prolungata di dopamina, le concentrazioni di TSH erano ancora elevate mentre i livelli di TSH successivi alla breve somministrazione erano ancora nel range normale. Questi dati suggeriscono che le alterazioni nella funzione tireotropica

provocate da trattamenti brevi con dopamina sono reversibili entro le 24 ore, mentre ciò non accade dopo somministrazioni prolungate con dopamina.

Il disegno di questo studio ha rilevato il rapido effetto soppressivo della dopamina sull'asse tiroideo, poichè la sospensione della infusione breve induceva un significativo aumento delle concentrazioni circolanti del TT4 e del TT3. Peraltro la breve infusione di dopamina provoca una caduta nei livelli di TSH senza una consistente caduta delle concentrazioni di TT4 e TT3. La mancanza di effetti immediatamente visibili sulle concentrazioni dell'ormone tiroideo potrebbe essere legato all'emivita della TT4 e TT3 circolanti che sono rispettivamente 7 giorni e 1 giorno [86, 87].

Concludendo, l'infusione di dopamina sembra indurre o aggravare la NTI in malattie gravi sopprimendo la secrezione di TSH, decrescendo le concentrazioni del T4 e T3 ed del rapporto T3-rT3 sia direttamente che indirettamente. Tutti questi cambiamenti hanno suggerito che la dopamina rende ipotiroidei alcuni pazienti con NTIS, inducendo una condizione di ipotiroidismo iatrogeno, e che dovrebbe essere valutata l'eventualità di terapia sostitutiva.

Fra le interazioni farmacologiche non va dimenticato il ruolo che può avere l'amiodarone sulla funzione tiroidea. L'amiodarone è un derivato benzofuranico contenente 37,2 mg di iodio per 100 mg di sostanza attiva, largamente usato nel trattamento delle aritmie ipercinetiche e con minore frequenza nella cardiopatia ischemica [88]. La somministrazione di amiodarone è spesso associata ad un aumento della concentrazione ematica di TT4 associato a riduzione di TT3 circolante quanto meno in una fase transitoria. Il farmaco inibisce parzialmente la 5'-deiodinasi tipo 1, da cui deriva causa l'aumento della concentrazione ematica della TT4 totale e della sua frazione libera e la riduzione della concentrazione sierica della TT3 e della sua frazione libera. La concentrazione della rT3 è aumentata, principalmente per la ridotta "clearance" dovuta alla diminuita desiodazione della rT3 [89]. Queste modificazioni si verificano soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e si associano ad un lieve incremento dei livelli basali dell'ormone tireotropo e ad una aumentata risposta tireotropinica alla stimolazione con TRH. Nella terapia prolungata tuttavia, queste modificazioni degli ormoni tiroidei circolanti sono meno costanti, ed è frequente l'osservazione di una ridotta o assente risposta del TSH al TRH. Circa 1/3 dei pazienti eutiroidei in trattamento cronico con amiodarone presenta una condizione di ipertiroxinemia con TSH indosabile. E' importante diagnosticare correttamente questa condizione che non si accompagna ad una modificazione dello stato tiroideo e non richiede alcun provvedimento terapeutico. Indipendentemente dall'effetto sul metabolismo periferico degli ormoni tiroidei, l'amiodarone può determinare in alcuni pazienti, con frequenza variabile, sia ipertiroidismo che ipotiroidismo. L'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo indotti da amiodarone sono probabilmente la conseguenza del sovraccarico ghiandolare di iodio associato alla somministrazione del farmaco [89].

I glucocorticoidi possono influenzare la funzione dell'asse ipofisi-tiroide: un moderato eccesso di glucocorticoidi inibisce la secrezione pulsatile di TSH, il picco notturno delle concentrazioni seriche di TSH e la risposta del TSH al TRH esogeno, indicando una ridotta secrezione sia di TSH sia di TRH [50, 90]. Alte dosi di glucocorticoidi inibiscono, dopo alcuni giorni, la produzione extratiroidea di TT3 e aumentano la produzione di rT3. Infine, l'eccesso cronico di glucocorticoidi riduce i livelli serici di TBG e aumenta quelli di Transtiretina [91]. I glucocorticoidi inibiscono direttamente anche la captazione di radioiodio da parte della tiroide e la liberazione di T4, di T3 e di tireoglobulina nei pazienti con ipertiroidismo causato dalla malattia di Graves [92].

Problematiche di laboratorio

Uno dei principali problemi nella diagnosi di NTIS deriva dalla scelta del metodo di laboratorio utilizzato per la determinazione degli ormoni tiroidei.

Risulta, infatti, assai importante nella valutazione del paziente con NTI individuare un metodo di valutazione della funzione tiroidea che permetta soprattutto di distinguere i veri tireopatici da quelli non tireopatici ma anche di stabilire il reale stato metabolico del paziente a livello dei tessuti periferici. A questo fine la determinazione delle frazioni libere può costituire un ottimo supporto per il clinico, con alcune riserve legate al metodo utilizzato [6, 93].

I metodi per la determinazione delle frazioni libere sono di tipo indiretto e diretto: i primi, finalizzati alla determinazione della T4 libera, sono ormai in disuso specie dopo gli ultimi orientamenti delle linee guida che indicano le frazioni libere come le uniche rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale.

I metodi diretti sono fondamentalmente di quattro tipi:

Adsorbimento su resina + RIA(Lisophase)

Dialisi all'equilibrio + RIA (DIA + RIA)

Metodo RIA a due stadi (Gammacoat)

Metodo RIAad uno stadio (analogo marcato)

La dialisi all'equilibrio costituisce il metodo di riferimento per eccellenza ma risulta indaginoso, lento e costoso e quindi rimane confinato ai laboratori di ricerca o nella standardizzazione di altri metodi. Il secondo metodo è stato introdotto da Romelli [94] e si basa su una fase di adsorbimento cromatografico su colonne di Sephadex e successiva determinazione in RIAdel filtrato [95]. Il metodo a due stadi prevede una doppia incubazione con fase intermedia di lavaggio per la separazione del legato dal libero. Il quarto sistema si basa sull'assunto che l'analogo dell'ormone non si lega alle proteine plasmatiche, ma solo all'anticorpo del sistema rilevatore. I primi due metodi sono assai ben correlati con il quadro clinico dei soggetti testati ed in partico-

lare non sono particolarmente influenzati da farmaci, da alterazioni delle proteine vettrici, sia fisiologiche sia patologiche quali gli autoanticorpi leganti gli ormoni tiroidei [96, 97]. Il terzo metodo ha mostrato una lieve sovrastima della FT4 nella NTI [98]; il quarto metodo è risultato, nella pratica clinica, il meno affidabile nelle condizioni caratterizzate da alterazioni delle proteine plasmatiche e quindi risulta, di fatto, il meno affidabile nella NTI per la relativa alta frequenza di valori sottostimati [93, 99], dato che è spesso rilevabile un alterato legame con le proteine del siero. Nella pratica è assai importante conoscere il metodo con cui sono dosati gli OT liberi nel laboratorio cui si fa riferimento, per valutare la veridicità di una determinazione ormonale in condizioni di NTIS [100].

Stime della FT4 e della FT3 nella NTIS

Le stime della FT4 e della FT3 sono altamente metodica-dipendente nei sieri di pazienti con NTIS

I problemi legati alle metodiche d'analisi nel dosaggio delle FT4 e FT3 sono molteplici e possono includere: la diluizione del siero che può ridurre gli effetti degli inibitori di legame con bassa affinità; il sequestro dell'ormone; le interazioni tra gli analiti e le proteine leganti presenti nel siero ed infine alterazioni delle capacità di legame proteico per variazioni di temperatura o di pH [11, 101-103].

Nella dialisi all'equilibrio, sostanze contaminabili dializzabili come lo ioduro libero, possono essere scambiati per ormone libero, e inibitori del legame ormone sieroproteine vettrici dializzabili possono essere diluite nella dialisi [11]. Sia nella dialisi all'equilibrio che nei metodi di ultrafiltrazione, il passaggio di piccole quantità di proteine attraverso le membrane possono aumentare i valori dell'ormone libero [104]. Il metodo di ultrafiltrazione mediante siero non diluito dovrebbe evitare gli artefatti in vitro indotti dalla diluizione del siero e da inibitori dializzabili nel siero [11, 105]. L'uso di test radioimmunologici che misurano le concentrazioni di ormone libero direttamente nell'ultrafiltrato o la cromatografia per identificare l'ormone, dovrebbero evitare problemi di impurità da tracciante che possono essere confusi con l'ormone libero [11].

Problematiche relative alle misurazioni della FT3

In uno dei pochi studi estensivi di comparazione dei dosaggi dell'FT3 condotto da Sapin et al [101], il confronto è stato effettuato fra 7 metodi (di cui 4 diretti) dell'FT3 (Fig. 5), i valori sono tutti risultati variamente ridotti, in percentuali comprese fra il 60 e 80% dei valori normali, ma tutti i pazienti presentavano bassi valori sia della TT4 (<40% dei valori normali) che della TT3 (<20% dei valori normali) per cui risultavano affetti da grave patologia non tiroidea (*Low TT4-Low TT3 syndrome*). Negli altri studi che hanno valutato il comportamento dell'FT3 nella NTI con metodiche affidabili quali quelle

dialitiche e ultracromatografiche, i valori riscontrati sono risultati sostanzialmente ridotti anche se con percentuali inferiori a quelle riscontrate per la T3 totale [11, 106, 107]. In realtà però anche queste metodologie sembrano sottostimare l'FT4: infatti Faber e coll. e Chopra e coll., hanno dimostrato che introducendo alcuni accorgimenti metodologici, non facilmente applicabile alla routine, la quota di riduzione della FT3 nella NTIS possa essere assai bassa, con valori intorno al 90 % rispetto al normale [2, 19, 108].

Un metodo di dialisi all'equilibrio diretta modificato da Chopra e altri con l'aggiunta di TT3 non marcato al siero in esame (con un rapporto di concentrazione del TT3 esogeno rispetto all'endogeno di 4:1) per portare i livelli di TT3 ad essere misurabili nell'ultrafiltrazione, ha permesso di osservare che il valore medio della FT3 calcolato variava dal 46% al 96% rispetto al normale nei sieri dei pazienti con NTI presi in esame [2, 13, 114] (Fig. 6). Quindi con metodi più specifici ed accurati la FT3 è sostanzialmente normale o comunque presenta assai minori decrementi rispetto alla T3 totale mantenendo così la disponibilità dell'ormone libero nei siti tessutali, come anche indicato dai normali livelli di recettori proteici nucleari per la TT3 e da una normale produzione di mRNA [109].

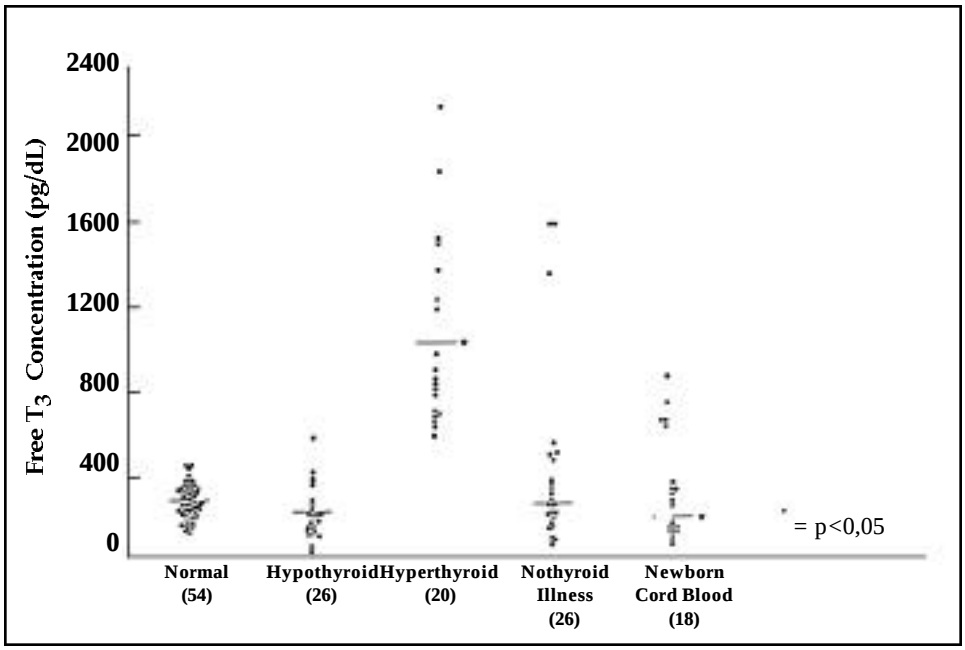

Figura 6. Concentrazioni analitiche di FT4 in soggetti normali ed in pazienti misurate con un metodo simultaneo di dialisi all'equilibrio/RIA. (Riproduzione autorizzata; ref. 114).

Problematiche relative alla misurazione della FT4

Il problema maggiore nella comprensione della NTIS sta nell'analizzare i dati riguardanti la concentrazione ematica della FT4. I risultati dei dosaggi della FT4 nella malattia non tiroidea dipendono decisamente dalla metodica d'esame e possono essere influenzati da molteplici variabili, includendo gli inibitori di legame presenti nel siero o l'effetto di agenti quali farmaci, metaboliti o FFA nel siero in esame. Quando il dosaggio dell'ormone libero è eseguito con una metodica con cattura su resina o con l'analogo marcato i valori di FT4 che si ottengono nei pazienti con NTIS, sono generalmente bassi. I livelli di FT4 determinati tramite dialisi variano ampiamente (Fig. 6), così come accade per la FT4 misurata per ultrafiltrazione [11, 17], ma la gran parte dei lavori riportano valori normali, bassi o perfino elevati [6, 8]. In teoria le metodiche che utilizzano la dialisi all'equilibrio permettono la diluizione di inibitori dializzabili, quali l'acido propanoico-3-carbossi-4-metil-5-propil-2 solfato (CMPF), l'idrossil solfato e l'acido ippurico che si possono accumulare nella insufficienza renale grave [110]. Comunque, in assenza di insufficienza renale, questi composti non sono presenti nel siero in concentrazioni sufficientemente alte da interferire in qualsiasi metodica. Gli FFA, se raggiungono concentrazioni di 2-5 mmol/Lpossono spostare il legame della TT4 verso l'albumina e elevare la FT4, ma gli FFA in vivo non raggiungono quasi mai tali livelli [110-112]. Comunque perfino piccole dosi di eparina (0.08 U/Kg o 5000 U) possono condurre alla generazione in vitro di FFA durante dialisi plasmatica estesa (Fig. 7) e aumentare falsamente i livelli apparenti di ormone libero come precedentemente già discusso [39].

Giacchè l'eparina è universalmente utilizzata per la prevenzione di episodi trombotici in pazienti in unità di cura intensiva e in altri casi di malattie gravi, il suo uso può costituire un problema diagnostico differenziale reale, che può spiegare molti casi di FT4 apparentemente elevati in pazienti affetti da malattie acute.

Uno dei più completi studi comparativi sui dosaggi della FT4 è stato riportato nel 1982 da Melmed et al. [12], che a condotto un confronto completo fra i vari metodi (dialisi all'equilibrio, Gammacoat, Immunophase, Liquisol) su 72 pazienti affetti da NTI con bassa T4 e T3 totali, il metodo a due stadi (Gammacoat) presentava la maggiore affidabilità dato che solo in 6/72 pazienti (8%) la FT4 risultava bassa. Successivamente Surk nel 1988 su 16 pazienti con NTI ha riscontrato con la dialisi all'equilibrio e con l'ultrafiltrazione valori di FT4 nella norma in 56 casi ed in 5 casi addirittura elevata, a fronte di una ridotta FT3, almeno nei pochi casi in cui fu misurata.

In una comparazione estensiva di diverse metodiche fatta da Kaptein e altri [37], a FT4 misurata con otto diversi metodi (Fig. 8), era estremamente bassa nei pazienti con malattia non tiroidea che avevano livelli di TT4 ematico inferiore a 3 µg/dL. Comunque la FT4 era in un range normale nei sieri di

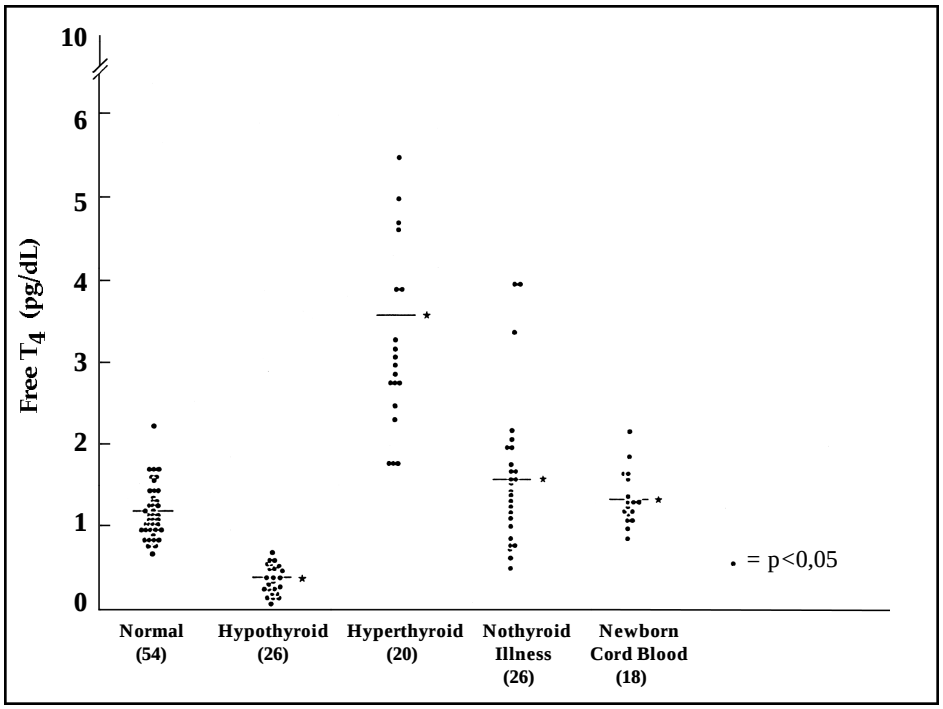

Figura 7. Concentrazioni ematiche di FT4 in soggetti normali ed in pazienti misurate da un metodo simultaneo di dialisi all'equilibrio RIA. (Riproduzione autorizzata; ref. 114).

pazienti analizzati con due metodi commerciali e con dialisi all'equilibrio. Nelson e Weiss [113] studiando l'effetto della diluizione del siero sulla FT4, trovarono che usando un metodo di dialisi con tracciante, la diluizione determinava una progressiva riduzione nei valori di FT4. I cambiamenti delle concentrazioni della FT4 prodotti dalla diluizione variavano in parallelo sia nei soggetti normali che nei pazienti affetti da malattia non tiroidea. Comunque determinando la T4 nel prodotto dializzato con RIAdiretto, metodica ritenuta essere la più appropriata, i sieri dei pazienti affetti da sindrome da bassa T3 davano frequentemente valori elevati se non diluiti e valori normali o bassi se diluiti. Questi autori ritengono che il metodo RIAdiretto sia una metodica corretta e che le alterazioni riflettano la presenza nel siero di inibitori dializzabili che alterano la determinazione della FT4.

Anche i risultati ottenuti tramite ultrafiltrazione sono più variabili: Wang et al. [107], hanno riscontrato con questa metodica valori di FT4 uniformemente bassi (valore medio 11.7 ng/L) ma se veniva misurato con la dialisi all'equilibrio la FT4 risultava quasi normale (18 ng/L). Gli autori suggeriscono

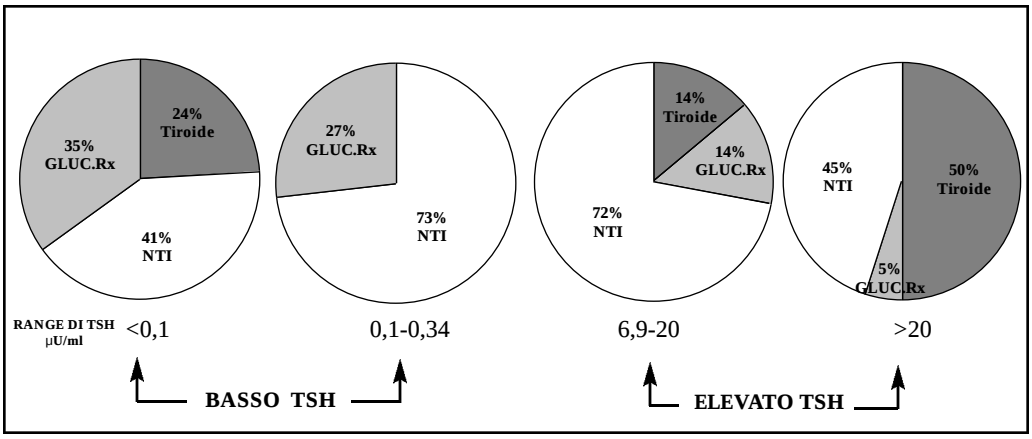

Figura 8. Proporzioni di pazienti con malattia tiroidea (Tiroide), NTI e sotto gluco - corticoidi (Gluc.Rx), in un largo gruppo di pazienti suddivisi in base ai valori del TSH.

che le misurazioni con ultrafiltrazione si prestano maggiormente ad errori a causa dell'effetto degli inibitori di legame, in contrasto con i risultati della dialisi che essi reputano essere corretti.

In un recente lavoro Chopra et al. [114], anno messo a punto una metodica di dialisi all'equilibrio con RIA, su sieri non diluiti, che permette una misurazione simultanea delle due frazioni libere e riduce il problema relativo alla lunga incubazione delle precedenti metodiche che può determinare un aumento di FFA in vitro, con spostamento delle frazioni libere dalla TBG (Fig.7). Da quanto riportato nello studio, questo metodo applicato nella pratica clinica ha probabilmente chiarificato e risolto la maggior parte dei problemi relativi alla interpretazione del reale stato tiroideo nella NTIS; infatti su 26 pazienti studiati, rispettivamente solo 3 e 5 presentavano valori bassi di FT4 ed FT3. Da notare che in questo studio, i pazienti avevano valori medi di TT4 nel range di riferimento. Questo studio attribuisce a problemi metodologici le alte frequenze di NTIS riscontrati in alcuni casistiche

Problematiche relative alla determinazione del TSH

La determinazione del TSH circolante riveste una grande importanza nella diagnosi di NTIS: infatti il riscontro di normali valori della tireotropina a fronte delle basse concentrazioni circolanti di TT3, può ragionevolmente escludere una disfunzione tiroidea. Per contro la distribuzione del TSH nei pazienti ospedalizzati è decisamente diversa rispetto a quella della popola-

zione generale sana, in quanto presenta una campana a base più larga e ad andamento bimodale [115] (Fig.4), inoltre una notevole percentuale di valori di TSH <0.1 µU/mLo compresi fra 0.1 /mLe 0.34 µU/mLsono dovuti a una NTIS (41% e 27% rispettivamente). Ancora maggiore risulta la frequenza di una NTIS quale causa di valori elevati, in quanto il riscontro di TSH compresi fra 7 µU/mL e 20 µU/mL è dovuto ad una NTIS nel 72% dei casi e per valori di TSH più elevati la frequenza di NTIS si aggira attorno al 40% circa (Fig. 8). Le metodiche relative alla determinazione del TSH hanno permesso negli ultimi anni di abbassare notevolmente (circa 1000 volte!) la soglia di sensibilità analitica e funzionale. Si sono infatti sviluppate 4 generazioni metodologiche che hanno ridotto la soglia dei valori minimi dosabili da 1 µU/ mL dei metodi RIA degli anni ottanta agli attuali valori di 0.001 µU/mL [116]. I metodi ultrasensibili sono basati sull'uso di anticorpi monoclonali che legano un epitopo del TSH e non interferiscono con il legame di un secondo anticorpo monoclonale o policlonale ad un secondo epitopo. Il TSH del siero del paziente lega insieme un anticorpo fissato alla cuvetta ed un anticorpo libero marcato con un prodotto emettente un sistema rilevabile (radiazioni, chemiluminescienza o fluorescenza). L'applicazione clinica di questi metodi ultrasensibili alla NTIS ha permesso di stabilire che i valori più bassi di TSH circolante sono dovuti quasi esclusivamente alla presenza di ipertiroidismo. In particolare Franklyn e coll nel 1994 [15] in 300 pazienti ospedalizzati affetti da NTIS ha riscontrato 38 pazienti con TSH di seconda generazione sotto i valori normali: di questi 19 presentavano valori sotto il limite funzionale della seconda generazione (0.04 µU/mL) ma solo 13 sotto il limite funzionale della terza generazione; peraltro nessun paziente presentava valori sotto il limite analitico della terza generazione(< 0.008 µU/L), sotto cui si trovano la maggior parte dei valori riscontrati negli ipertiroidei veri.

Stato metabolico nella NTIS

La questione se l'eutiroidismo o più precisamente lo stato metabolico ormone tiroideo-dipendente sia preservato nella NTIS nonostante il verificarsi di profondi cambiamenti nella funzione tiroidea, non trova risposta univoca. L'ipotiroidismo può essere suggerito sulla base di una decresciuta neogenesi di T3, mediatrice di molti se non di tutti, gli effetti biologici dell'ormone tiroideo. Inoltre si può discutere sul fatto che le concentrazioni tessutali dell'ormone possano essere appropriate per saturare i recettori tessutali. Molti studi sugli animali hanno chiaramente dimostrato che alcune malattie o il digiuno riducono la capacità totale di legame del recettore nucleare della T3, a fronte

dei normali livelli di recettori proteici nucleari per l'ormone e la documentazione di una normale produzione di mRNA secondaria all'azione degli OT (57). Inoltre l'assenza di elevati livelli di TSH nella NTIS depone per l'assenza di uno stato di ipotiroidismo periferico dato che i livelli di TSH sierico sono chiaramente elevati perfino in pazienti con ipotiroidismo subclinico. Tale osservazione però può non costituire una prova perchè è risaputo che la malattia non tiroidea può sopprimere la secrezione di TSH perfino in pazienti con ipotiroidismo primario documentato.

Appare chiaro che per definire lo stato tiroideo di pazienti malati, ci si dovrebbe rivolgere all'accertamento dello stato metabolico. Sfortunatamente, le osservazioni dirette fatte su pazienti con malattie non tiroidee sono complicate dalla mancanza di precisi metodi per dissociare gli effetti metabolici dipendenti dall'azione dell'ormone tiroideo da quelli mediati da altri fattori legati a malattie non tiroidee. Da lavori sperimentali su modelli animali sono state ottenute alcune indicazioni che suggerivano un diminuito effetto dell'ormone tiroideo nei tessuti periferici. Il turnover giornaliero dell'ormone tiroideo si può stimare dalla concentrazione sierica dell'ormone e dalla "curva di scomparsa" degli isotopi T4 o T3 iniettati. La degradazione giornaliera del T4 e T3 è stata a lungo considerata il metodo più esatto per analizzare la fornitura di ormone tiroideo ai tessuti. In numerosi studi c'è una marcata corre lazione con lo status clinico in pazienti con funzione normale o iper o ipotiroidismo, ma sono pochi gli studi sul metabolismo del T4 e T3 in pazienti con NTIS. Alcuni Autori. [117-119] hanno studiato un gruppo di pazienti gravi, con valori di T4 totale sotto i 4 μ/dL, basso indice di FT4, FT4 mediante dialisi bassa-normale e valori di TSH normali o lievemente elevati. In questi pazienti fu riscontrata una riduzione del 35% nella disponibilità della TT4 per giorno ed una significativa riduzione della produzione di TT4 rispetto ai controlli: inoltre la Metabolic Clearence Ratio (MCR) della T4 dal siero era più rapida nei pazienti criticamente malati, il che può essere in parte legato a ridotti livelli di TBG. In uno studio simile sulla cinetica del TT3 [119], l'FT4 sierico fu trovato essere al 50% dei valori normali, con un tasso di produzione della TT3 ridotto dell'83%. La MCR della TT3, fu effettivamente più lento di quello in soggetti normali, in contrasto con i dati della T4. Questi studi documentano una drammatica riduzione del rifornimento della TT4 e della TT3 ai tessuti periferici il che indicherebbe logicamente che dovrebbero essere presentati gli effetti di una riduzione dell'ormone (Fig.9).

Solo uno studio ha fornito dati significativi sulle conentrazioni di T3 nei tessuti di pazienti con NTIS [35]: il dato saliente fu un livello di TT3 ridotto drammaticamente in tutti i tessuti comparato ai controlli. Peraltro alcuni pazienti con NTIS mostravano sporadicamente e inspiegabilmente alti livelli di TT3 in certi tessuti quali il muscolo scheletrico e cardiaco con livelli decisamente superiori a quello che poteva essere causato dalla contaminazione con

- Ridotto TRH mRNAIpotalamico
- TSH inappropriatamente basso
- La somministrazione di TRH ripristina i valori di TSH, T4 e T3
- Bassa produzione di T4 e T3
- Bassi livelli tissutali di T4 e T3

Figura 9. Indici di Ipotiroidismo nella NTIS.

TT3 ematica. Questa osservazione apparentemente inspiegabile e importante aspetta chiarificazione ma si deve ricordare che proprio il tessuto muscolare presenta la più alta attività della desiodasi periferica come recentemente riscontrato [120]. Alcuni studi hanno suggerito che individui con NTIS possono avere carenza di selenio e che questo possa contribuire a un mal funzionamento della deiodinasi-iodiotironina dipendente dal selenio [121] comunque l'insieme delle prove non supporta l'ipotesi della deficienza di selenio.

L'ipotiroidismo tissutale può quindi essere causato da un basso approvvigionamento ematico di TT3 e TT4, o da una bassa produzione ormonale. Nonostante ciò le prove che i tessuti possano essere realmente ipotiroidei negli essere umani con NTIS, sono completamente insufficienti in quanto non sono ancora disponibili dei markers sufficientemente predittivi di ipotiroidismo periferico. Tuttavia dando per scontato che l'ipotiroidismo tissutale sia presente, di certo non possiamo dare per scontato che i cambiamenti metabolici che si verificano durante le malattie siano sempre benefici, così come non possiamo affermare il contrario. Infatti manifestazioni come l'iponatriemia, l'iperventilazione, la febbre, l'ipermetabolismo da lesioni e da ustioni, e un'infinita lista di altri effetti di malattie, non sempre sono fenomeni di disadattamento. I cambiamenti nell'equilibrio dell'ormone tiroideo nella NTIS, quando sono estremi, sono chiaramente associati con un aumento notevole della mortalità; tali cambiamenti sembrano quindi correlati con un quadro di maladattamento piuttosto che ad un quadro di adattamento positivo.

Recentemente una chiave interpretativa unitaria della fenomenologia endocrina in corso di NTIS è stata elaborata da G. Van der Berghe [43]: in corso delle sindrome esisterebbero due fasi temporali, la prima che si osserva nelle prime ore dall'evento acuto patogeno è caratterizzata da una riduzione della TT3, essenzialmente dovuta ad una ridotta desiodasi periferica, mentre il TSH e la TT4 circolanti aumentano. Questo fenomeno può essere considerato un adattamento benefico dell'organismo allo stress, che in questo modo riduce le richieste anaboliche per fornire il substrato metabolico atto alla sopravvivenza. Con il persistere della malattia si instaura la seconda fase tem-

porale in cui si assiste ad un deficit generalizzato dell'attività ipotalamo ipofisaria generata da una ridotta attività ipotalamica che coinvolge tutti gli ormoni ipofisari quali il HGH, la prolattina, l'ACTH e le gonadotropine, a cui conseguono deficit dei tessuti bersaglio ed un ridotto anabolismo. Tutti gli altri eventi patogenetici precitati possono concorrere nel determinismo della sindrome in misura diversificata in relazione alla malattia principale (Fig. 10).

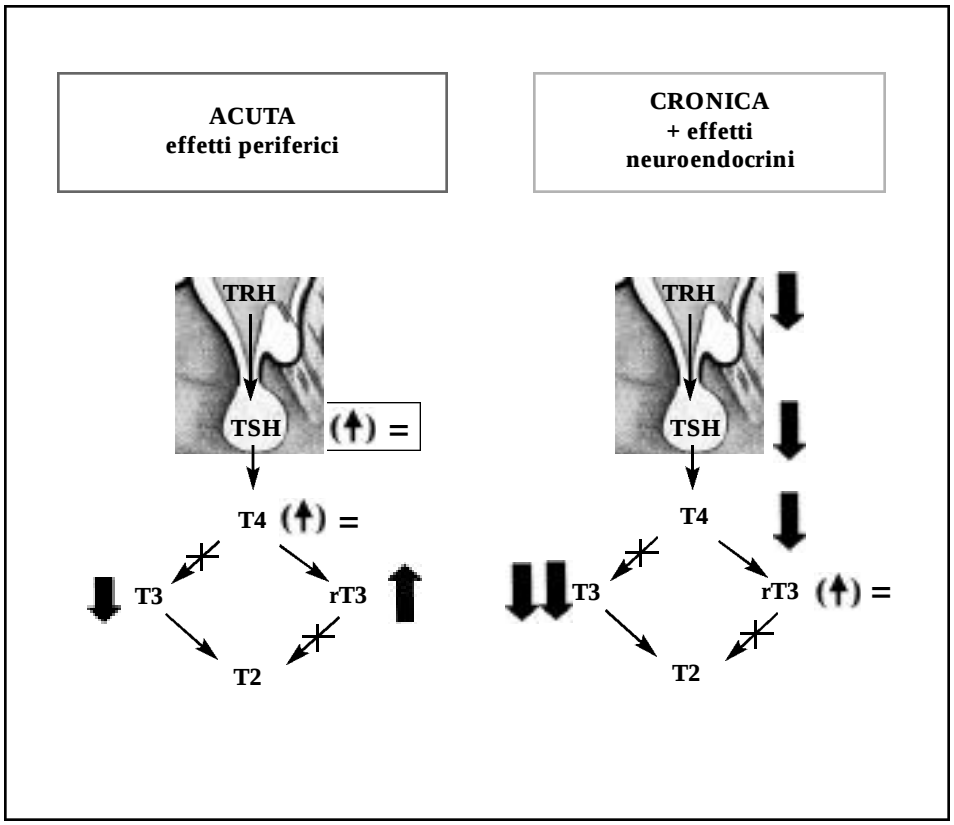

Figura 10. Cambiamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide nella NTI acuta e cronica (Ref. 43 modificata).

Linee guida per la diagnosi

Lo scopo principale dei test tiroidei in soggetti malati acuti o critici è quello di identificare con la massima sensibilità e specificità possibile qualsiasi anomalia che possa essere positivamente influenzata dalla terapia. Infatti mentre la mancata identificazione precoce di disfunzione tiroidea non riconosciuta può avere un effetto avverso sul risultato finale, il mantenimento di valori transitoriamente anomali risultanti da malattia non tiroidea o da terapie farmacologiche è improbabile che necessiti di un intervento terapeutico importante.

Normali concentrazioni di TSH ed FT4 dovrebbero però escludere la presenza di una tireopatia funzionale in atto [6]. La determinazione delle concentrazioni totali di T4 e T3 è influenzata dalle variazioni delle concentrazioni sieriche delle proteine leganti gli ormoni tiroidei TBG, Transtiretina ed Albumina e della loro affinità di legame. Per questo la determinazione di T4 e T3 totali è di poco ausilio nei pazienti con NTI.

La determinazione delle concentrazioni di FT4 e FT3 teoricamente può superare le limitazioni sopra accennate. Tuttavia, occorre tenere presenti le limitazioni relative ai metodi di dosaggio come delucidato in precedenza.

La determinazione del TSH in pazienti con NTI può quindi risultare il test più attendibile ed attuabile in una politica sanitaria sempre più attenta alla spesa per valutare lo stato funzionale tiroideo, soprattutto i metodi di dosaggio del TSH di 3∞ che permettono di identificare nel 95% dei casi i pazienti con vero ipertiroidismo, da quelli con TSH ridotto per effetto della NTI.

Per una più raffinata diagnosi differenziale dell'ipertiroidismo con T3 inappropriatamente normale, tipicamente riscontrabile nei pazienti gravi, sarebbe opportuno valutare uno o più parametri dell'attività degli ormoni tiroidei quali osteocalcina e SHBG. Molti di questi parametri possono essere alterati dalla stessa patologia sistemica e quindi non sembrano affidabili in assoluto. In particolare l'SHBG può risultare alterato dalla fase del ciclo ormonale femminile e l'osteocalcina dalla presenza di osteoporosi, assai frequente nella donna anziana. Inoltre la TT4 può essere lievemente aumentata pur in assenza di ipertiroidismo in condizioni farmacologiche indotte quali l'assunzione di amiodarone [88] o l'eccesso Iodico ambientale o indotto da mezzi di contrasto Iodati, oltre che da eccesso di TBG causati da epatopatia acuta.

In definitiva sulla base di bassa specificità, scarsi valori predittivi positivi e costo, non vi sono al momento le basi per una valutazione di routine della funzione tiroidea in pazienti ospedalizzati in fase acuta, a meno che le caratteristiche cliniche non suggeriscano la possibilità di una disfunzione tiroidea oppure che la storia del paziente non aumenti la probabilità di disfunzione tiroidea [122].

Problematiche relative alla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei

I dati desunti dalle osservazioni negli animali sono abbastanza concordanti

Uno studio sulla sepsi indotta in animali mostrava che gli animali trattati con ormone tiroideo morivano prima di quelli non trattati [123]. Chopra ed altri hanno indotto una NTIS nei ratti con iniezioni di olio torpentino che causava una riduzione della TT4 e della T3, dell'FT4 e del TSH senza chiare prove di ipotiroidismo tessutale, con una escrezione urinaria di nitrati normale; la terapia sostitutiva con T4 o T3 non alterava significativamente le attività enzimatiche o l'escrezione urinaria nitrogena [124]. In un altro studio effettuato su maiali sani che furono sottoposti per 20 minuti a ischemia regionale miocardia [125] si verificò una caduta rapida dei livelli di TT3, FT3 ed una elevazione della rT3; successivamente un gruppo di animali fu trattato con 0.2 μg T3/Kg per 5 dosi oltre 2 ore: mentre l'entità dell'infarto miocardico non venne alterata, i maiali mostrarono un miglioramento più rapido nell'indice cardiaco rispetto ai non trattati sebbene il consumo di ossigeno non variasse [125]. Si deve notare che i livelli di TT3 ritornavano a livelli normali entro 4 ore dall'ultima dose di T3, suggerendo quindi che una terapia più prolungata avrebbe potuto portare benefici. In cani affetti da shock emorragico fu osservato un recupero più rapido e consistente della funzione cardiovascolare nel gruppo trattato con T3 rispetto al gruppo non trattato [126]. In un altro studio in cui furono indotti danni neurologici con l'anossia, si osservò un miglioramento più significativo nel gruppo trattato con T3 [127].

Gli studi effettuati sull'uomo sono più ristretti. In un lavoro di Brent e Hersliman la sostituzione con 1,5 μg T4/Kg BW, iv. in 12 pazienti affetti da NTI, riportò prontamente i livelli ematici di TT4 nella norma, ma non normalizzò i livelli di TT3 se non per un periodo di 2-3 settimane. Comunque sia nei gruppi trattati sia nei gruppi di controllo la mortalità fu oltre l'80% [16].

In uno studio di pazienti gravemente ustionati in cui vennero somministrati 200 μg / die di L-T4 non furono osservati effetti benefici o dannosi [128]. La mortalità non fu peraltro elevata come nello studio di Brent e Hershman.

Nel by-pass aorto-coronarico, [9] è stato osservato una diminuzione del T3 ematico e la somministrazione di T3 ev. migliorò alcuni indici della funzione cardiaca postoperatoria, ma non ebbe altri effetti; in questo studio comunque i pazienti avevano una prognosi molto favorevole e NTIS assai lieve. Questo studio principalmente mostra che la somministrazione di T3 non ha effetti avversi in queste condizioni (Fig.11). In un altro lavoro la somministrazione di T3 a neonati gravemente compromessi per gravi disturbi respiratori sembrava migliorare la sopravvivenza ed inoltre in bambini di età gestazio-

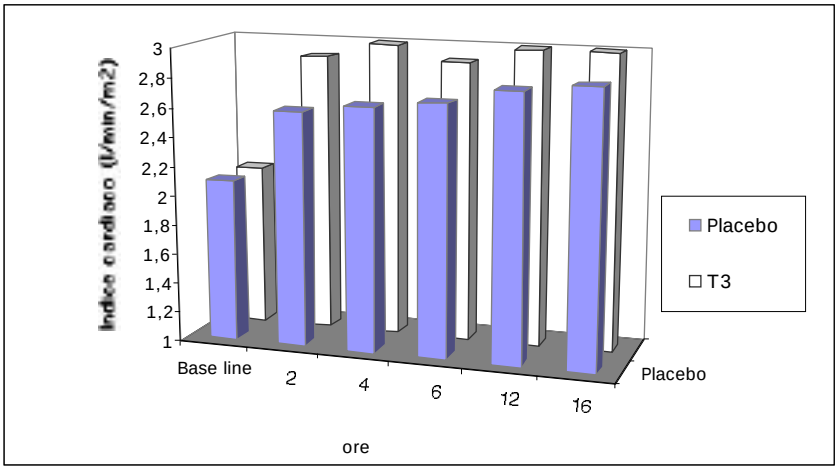

Figura 11. Rappresentazione schematica degli effetti del trattamento con ormoni tiroidei dopo bypass coronarico. (ref. 9; modificata)

nale inferiore a 37 settimane o di peso inferiore ai 220 grammi dosi profilattiche di T4 e T3 giornaliere riducevano la mortalità rispetto a quelli non trattati [129]. Riassumendo si può affermare che non c'è chiara prova che il trattamento con T4 o T3 nella NTIS in animali o uomini sia svantaggioso ma non c'è chiara testimonianza che sia vantaggioso. E' stato sollevato il problema che la somministrazione dell'ormone tiroideo nella NTIS potrebbe prevenire l'aumento del TSH, comunemente visto nei pazienti in guarigione. Infine è improbabile che la somministrazione di ormone sostitutivo durante la NTIS possa essere dannosa, anche presumendo che le prove di un ipotiroidismo tissutale siano fallaci. In generale l'alto tasso di mortalità in pazienti con livelli ematici di T4 al di sotto di 4 µg / dLsuggerisce che questo è un gruppo "target" nel quale la somministrazione dell'ormone tiroideo dovrebbe essere considerata. In questo gruppo di pazienti non appare esserci alcuna ovvia controindicazione alla terapia sostitutiva con eccezione dei soggetti che hanno scompenso cardiaco o aritmie. Anche in questo caso la prova è incerta. Non c'è una chiara dimostrazione che la somministrazione di dosi sostitutive di T3 a pazienti con basso output cardiaco sia svantaggioso ed infatti studi correnti che usano T3 ev. in questi pazienti indicano che è bene tollerato e può essere benefico [130]. Le aritmie ovviamente sollevano altre questioni, ma, anche in questo caso, non c'è prova che la somministrazione di ormone tiroideo a un livello normale possa causare problemi nel controllo delle aritmie. Quindi persino in questo gruppo di pazienti è ragionevole suggerire la terapia.

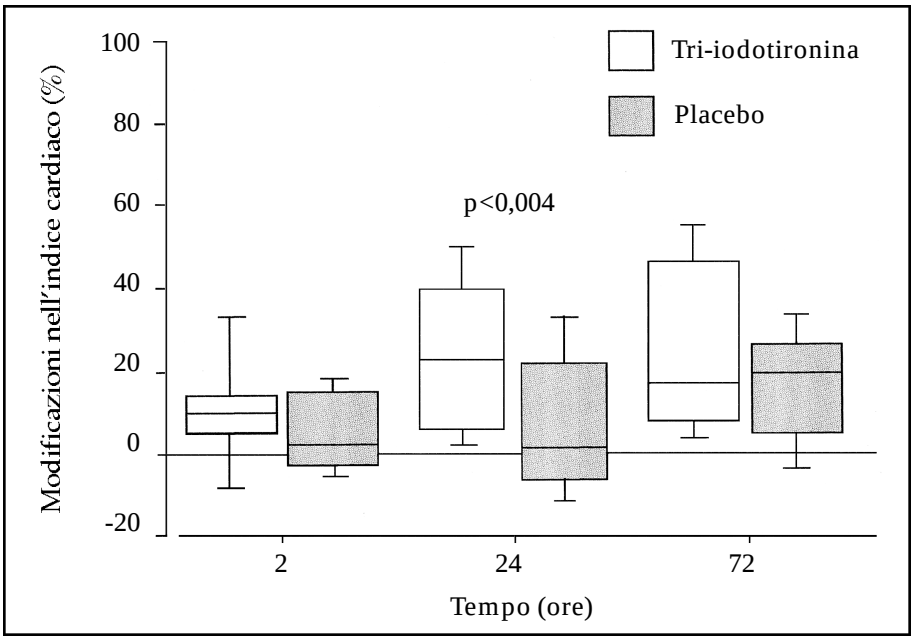

Figura 12. Effetti della somministrazone e. v. di T3 sugli indic cardiaci in bam - bini sottoposti a cardiochirrgia (Riproduzione autorizzata; ref. 131).

In definitiva, se si instaura una terapia non potrà essere effettuata solo con T4, perché fallirebbe nell'elevare prontamente i livelli ematici di TT3 [16]. Infatti a causa della marcata diminuzione della deiodinazione della T4 a T3, la sostituzione con T4 inizialmente può solo condurre a elevazione di rT3 ed avere minimi effetti sui livelli ematici di TT3.

Questa terapia deve essere somministrata per os a dosi sostitutive di 50 μg / die dato in dosi divise. Sarebbe appropriato dare dosi leggermente più alte per 3-4 giorni, per aumentare il pool corporeo più rapidamente, seguito da dosi sostitutive come sopra. Contemporaneamente, è appropriato iniziare la sostitutiva con T4. I livelli ematici di TT4 e di TT3 dovrebbero essere seguiti a intervalli regolari (ogni 48 ore) e i dosaggi dovrebbero essere aggiustati per raggiungere un livello di T3 sierico approssimativamente almeno normale / basso (70-100 μg / dL) prima delle altre dosi stabilite. Se il trattamento ha successo, la somministrazione di T4 può essere aumentata a livelli sostitutivi come aumenta la deiodinazione.

Al momento si ritiene che la somministrazione sostitutiva di T3 e T4, in pazienti con NTIS sia l'approccio terapeutico più logico da seguire. Comunque è impossibile essere certi al momento che sia benefico sostituire

l'ormone o se ciò possa essere dannoso. Solo uno studio prospettico sarà adeguato per provare questo punto e probabilmente ciò dovrebbe coinvolgere centinaia di pazienti. La terapia sostitutiva con T4 e T3 non cura i pazienti con NTIS ed il probabile effetto potrebbe essere un modesto incremento delle funzioni fisiologiche e un decremento nella mortalità, forse intorno al 5%-20%. In effetti la terapia sostitutiva con ormone tiroideo sarebbe uno dei tanti trattamenti beneficio dati al paziente, come si evince dagli studi di Bettendorf in bambini sottoposti a cardiochirurgia [131], anche se un recente lavoro di Peters ed altri [132] ha riscontrato una correlazione diretta fra le concentrazioni di TT3 all'ingresso in unità coronarica ed una maggiore mortalità nei successivi tre anni di osservazione può porre ulteriori dubbi al clinico nelle unità di terapia intensiva (Fig.12).

Bibliografia

1. McIver B., Gorman C.A.: Euthyroid sick syndrome: an overview. Thyroid. 1997, 7: 125-132.

2. Chopra I.J.: Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab. 1997, 82: 329-334.

3. Kaptein E.M., Weiner J.M., Robinson W.J., Wheeler W.S., Nicoloff J.T.: Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. Clin Endocrinol (Oxf). 1982, 16: 565-574.

4. Maldonado L.S., Murata G.H., Hershman J.M., Braunstein G.D.: Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? Thyroid. 1992, 2: 119-123.

5. DeGroot L.J.: Dangerouse Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. JCEM. 1999, 84: 151-182.

6. Roti E.: "Non Thyroidal Illness" (NTI): Diagnosi e Terapia. in XIV Giornate italiane della Tiroide. Perugia, 5-7 Dicembre 1996: Centro per lo Studio, Prevenzione, diagnosi e cura delle Tireopatie. Università degli Studi di Parma. 1996.

7. Roti E., Minelli R., Salvi M.: Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81: 1679-182.

8. Docter R., Krenning E.P., de Jong M., Hennemann G.: The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 1993, 39: 499-518.

9. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M. et al.: Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery [see comments]. N Engl J Med. 1995, 333: 1522-1527.

10. Wartofsky L., Burman K.D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". Endocr Rev. 1982, 3: 164-217.

11. Surks M.I., Hupart K.H., Pan C., Shapiro L.E.: Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illnesses measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. J Clin Endocrinol Metab. 1988, 67: 1031-1039.

12. Melmed S., Geola F.L., Reed A.W., Pekary A.E., Park J., Hershman J.M.: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1982, 54: 300-306.

13. Chopra I.J., Taing P., Mikus L.: Direct determination of free triiodothyronine (T3) in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay (RIA). Thyroid. 1996, 6: 255-259.

14. Chopra I.J., Solomon D.H., Hepner G.W., Morgenstein A.A.: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. Ann Intern Med. 1979, 90: 905-912.

15. Franklyn J.A., Black E.G., Betteridge J., Sheppard M.C.: 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: 1368-1371.

16. Brent G.A., Hershman J.M.: Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. J Clin Endocrinol Metab. 1986, 63: 1-8.

17. Bacci V., Schussler G.C., Kaplan T.B.: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. J Clin Endocrinol Metab. 1982, 54: 1229-1235.

18. Vierhapper H., Laggner A., Waldhausl W., Grubeck-Loebenstein B., Kleinberger G.: Impaired secretion of TSH in critically ill patients with 'low T4-syndrome'. Acta Endocrinol (Copenh). 1982, 101: 542-549.

19. Faber J., Kirkegaard C., Rasmussen B., Westh H., Busch-Sorensen M., Jensen I.W.: Pituitary-thyroid axis in critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 1987, 65: 315-320.

20. Arem R., Deppe S.: Fatal nonthyroidal illness may impair nocturnal thyrotropin levels. Am J Med. 1990, 88: 258-562.

21. Small M., Buchanan L., Evans R.: Value of screening thyroid function in acute medical admissions to hospital [see comments]. Clin Endocrinol (Oxf). 1990, 32: 185-191.

22. Nardi M., Di Bari M., Grasso L. et al.: The "low-T3 syndrome" in unselected elderly home-dwellers: an epidemiological study in Dicomano, Italy. J Endocrinol Invest. 1999, 22: 40-51.

23. Schlienger J.L., Goichot B., Grunenberger F., Sapin R.: [Thyroid function and dysfunction in the elderly]. Rev Med Interne. 1996, 17: 653-660.

24. Abalan F., Manciet G., Dartigues J.F. et al.: Nutrition and SDAT. Biol Psychiatry. 1992, 31: 103-105.

25. Livingston E.H., Hershman J.M., Sawin C.T., Yoshikawa T.T.: Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. J Am Geriatr Soc. 1987, 35: 109-114.

26. Atkinson R.L., Dahms W.T., Fisher D.A., Nichols A.L.: Occult thyroid disease in an elderly hospitalized population. J Gerontol. 1978, 33: 372-376.

27. Di Napoli M., Reda G., Zannoni G., Russo S., Morace G., Vasselli C.: [The euthyroid sick syndrome. Its incidence and clinical significance in an internal medicine department]. Minerva Med. 1994, 85: 161-165.

28. Kaplan M.M., Larsen P.R., Crantz F.R., Dzau V.J., Rossing T.H., Haddow J.E.: Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. Am J Med. 1982, 72: 9-16.

29. Simmons R.J., Simon J.M., Demers L.M., Santen R.J.: Thyroid disfunction in elderly hospitalized patients of age and severity of illness. Arch. Internal Med. 1990, 150: 1249-1253.

30. Tellini U., Pellizzari L., Pravadelli B.: [Thyroid function in elderly with neoplasms]. Minerva Med. 1999, 90: 111-121.

31. Attia J., Margetts P., Guyatt G.: Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. Arch Intern Med. 1999, 159: 658-665.

32. Bartalena L., Cossu E., Grasso L. et al.: Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1993, 76: 983-987.

33. Carlin K., Carlin S.: Possible etiology for euthyroid sick syndrome. Med Hypotheses. 1993, 40: 38-43.

34. Jennings A.S., Ferguson D.C., Utiger R.D.: Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver. J Clin Invest. 1979, 64: 1614-1623.

35. Arem R., Wiener G.J., Kaplan S.G., Kim H.S., Reichlin S., Kaplan M.M.: Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. Metabolism. 1993, 42: 1102-1108.

36. Everts M.E., de Jong M., Lim C.F. et al.: Different regulation of thyroid hormone transport in liver and pituitary: its possible role in the maintenance of low T3 production during nonthyroidal illness and fasting in man. Thyroid. 1996, 6: 359-368.

37. Kaptein E.: Thyroid hormone in vitro testing in non-thyroidal illnessmetabolism. A comparative evaluation. Exp Clin Endocrinol.: 1994, 92-102.

38. Chopra I.J., Huang T.S., Beredo A., Solomon D.H., Chua Teco G.N., Mead J.F.: Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. J Clin Endocrinol Metab. 1985, 60: 666-672.

39. Jaume J.C., Mendel C.M., Frost P.H., Greenspan F.S., Laughton C.W.: 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 dialysis. Thyroid. 1996, 6: 79-83.

40. Oppenheimer J.H., Schwartz H.L., Mariash C.N., Kaiser F.E.: Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins, and rat hepatocytes. J Clin Endocrinol Metab. 1982, 54: 757-766.

41. Mendel C.M., Laughton C.W., McMahon F.A., Cavalieri R.R.: Inability to detect an inhibitor of thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroid illness. Metabolism. 1991, 40: 491-502.

42. van der Heyden J.T., Docter R., van Toor H., Wilson J.H., Hennemann G., Krenning E.P.: Effects of caloric deprivation on thyroid hormone tissue uptake and generation of low-T3 syndrome. Am J Physiol. 1986, 251: E156-163.

43. Van den Berghe G.: Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur J Endocrinol. 2000, 143: 1-13.

44. Blake N.G., Eckland D.J., Foster O.J., Lightman S.L.: Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. Endocrinology. 1991, 129: 2714-2718.

45. Fliers E., Guldenaar S.E., Wiersinga W.M., Swaab D.F.: Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1997, 82: 4032-4036.

46. Van den Berghe G., de Zegher F., Baxter R.C. et al.: Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. J Clin Endocrinol Metab. 1998, 83: 309-319.

47. Beale E., Srivastava P., Liang H., Lo Presti J., Spencer C., Nicolof J.: Triiodothyrroacetic acid (T3AC): is it an intracellular autocrine acting form of thyroid ormone. in Proc. of the 79th Annual Meet of the Endocrine Society. 1997.

48. Nicoloff J.T., Fisher D.A., Appleman M.D., Jr.: The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. J Clin Invest. 1970, 49: 1922-1929.

49. Brabant G., Brabant A., Ranft U. et al.: Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. J Clin Endocrinol Metab. 1987, 65: 83-88.

50. Benker G., Raida M., Olbricht T., Wagner R., Reinhardt W., Reinwein D.: TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. Clin Endocrinol (Oxf). 1990, 33: 777-786.

51. Bianco A.C., Nunes M.T., Hell N.S., Maciel R.M.: The role of glucocorticoids in the stress-induced reduction of extrathyroidal 3,5,3'-triiodothyronine generation in rats. Endocrinology. 1987, 120: 1033-1038.

52. Dinarello C.A., Mier J.W.: Lymphokines. N Engl J Med. 1987, 317: 940-945.

53. Le J., Vilcek J.: Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. Lab Invest. 1987, 56: 234-248.

54. Evans R.D., Argiles J.M., Williamson D.H.: Metabolic effects of tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. Clin Sci. 1989, 77: 357-364.

55. Hermus A.R., Sweep C.G., Meer V.D. et al.: Continous infusion of interleukin-1Beta induces a nonthyroidal illness syndrome in the rat. Endocrinology. 1990, 2139-2149.

56. Dubuis J.M., Dayer J.M., Siegrist-Kaiser C.A., Burger A.G.: Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats. Endocrinology. 1988, 123: 2175-2181.

57. Fujii T., Sato K., Ozawa M. et al.: Effect of interleukin-1 (IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice: stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver. Endocrinology. 1989, 124: 167-174.

58. Ozawa M., Sato K., Han D.C., Kawakami M., Tsushima T., Shizume K.: Effects of tumor necrosis factor-alpha/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. Endocrinology. 1988, 123: 1461-1467.

59. Pang X.P., Hershman J.M., Mirell C.J., Pekary A.E.: Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor-alpha (cachectin). Endocrinology. 1989, 125: 76-84.

60. van der Poll T., Romijn J.A., Wiersinga W.M., Sauerwein H.P.: Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. J Clin Endocrinol Metab. 1990, 71: 1567-1572.

61. Chopra I.J., Sakane S., Teco G.N.: A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. J Clin Endocrinol Metab. 1991, 72: 1113-1116.

62. Mooradian A.D., Reed R.L., Osterweil D., Schiffman R., Scuderi P.: Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. J Clin Endocrinol Metab. 1990, 71: 1239-1242.

63. Shalaby M.R., Waage A., Aarden L., Espevik T.: Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. Clin Immunol Immunopathol. 1989, 53: 488-498.

64. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M.C., Wiersinga W.M.: Association

between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1993, 77: 1695-1699.

65. Jones T.H.: Interleukin-6 an endocrine cytokine. Clin Endocrinol (Oxf). 1994, 40: 703-713.

66. Krogh Rasmussen A., Kayser L., Feldt-Rasmussen U. et al.: Interleukin-6 is not a second mediator of interleukin-1 induced suppression of thyroid function in cultured human thyrocytes. Exp Clin Endocrinol. 1991, 97: 179-181.

67. Krogh Rasmussen A., Kayser L., Bech K., Feldt-Rasmussen U., Perrild H., Bendtzen K.: Influence of interleukin 6 on the function of secondary cultures of human thyrocytes. Acta Endocrinol (Copenh). 1991, 124: 577-582.

68. Tominaga T., Yamashita S., Nagayama Y. et al.: Interleukin 6 inhibits human thyroid peroxidase gene expression. Acta Endocrinol (Copenh). 1991, 124: 290-294.

69. Hirano T.: Interleukin-6. In the Cytokine Handbook. ed. thomson ed. ed. press A., new york:. 1991, pp. 169-190.

70. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.: Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J. 1990, 265: 621-636.

71. Davies P.H., Sheppard M.C., Franklyn J.A.: Regulation of type I 5'-deiodinase by thyroid hormone and dexamethasone in rat liver and kidney cells. Thyroid. 1996, 6: 221-228.

72. Stouthard J.M., van der Poll T., Endert E. et al.: Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1994, 79: 1342-1346.

73. Davies P.H., M.C. S, J.A. F.: Interleukin6 regulates type 1 5'-deiodinase in rat livers cells. Thyroid. 1994, S32: 4.

74. de Metz J., Romijn J.A., Endert E., Corssmit E.P., Sauerwein H.P.: Administration of interferon-gamma in healthy subjects does not modulate thyroid hormone metabolism. Thyroid. 2000, 10: 87-91.

75. Gardner D.F., Kaplan M.M., Stanley C.A., Utiger R.D.: Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. N Engl J Med. 1979, 300: 579-584.

76. Burman K.D., Wartofsky L., Dinterman R.E., Kesler P., Wannemacher R.W., Jr.: The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. Metabolism. 1979, 28: 805-813.

77. Osburne R.C., Myers E.A., Rodbard D., Burman K.D., Georges L.P., O'Brian J.T.: Adaptation to hypocaloric feeding: physiologic significance of the fall in serum T3 as measured by the pulse wave arrival time (QKd). Metabolism. 1983, 32: 9-13.

78. Welle S., O'Connell M., Danforth E., Jr., Campbell R.: Decreased free fraction of serum thyroid hormones during carbohydrate overfeeding. Metabolism. 1984, 33: 837-839.

79. Welle S.L., Campbell R.G.: Decrease in resting metabolic rate during rapid weight loss is reversed by low dose thyroid hormone treatment. Metabolism. 1986, 35: 289-291.

80. DeGroot L.J., Coleoni A.H., Rue P.A., Seo H., Martino E., Refetoff S.: Reduced nuclear triiodothyronine receptors in starvation-induced hypothyroidism. Biochem Biophys Res Commun. 1977, 79: 173-178.

81. Sanchez B., Jolin T.: Triiodothyronine-receptor complex in rat brain: effects of thyroidectomy, fasting, food restriction, and diabetes. Endocrinology. 1991, 129: 361-367.

82. Byerley L.O., Heber D.: Metabolic effects of triiodothyronine replacement during fasting in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81: 968-976.

83. Stockigt J.R.: Drug effects on Thyroid function, in G. Henneman EPk, Ed Thyroid international. Rotterdam: Merck KGaA, Darmstadt, Germany; 2000.

84. Kaptein E.M., Spencer C.A., Kamiel M.B., Nicoloff J.T.: Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1980, 51: 387-393.

85. Brabant G., Prank K., Hoang-Vu C., Hesch R.D., von zur Muhlen A.: Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotopin secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1991, 72: 145-150.

86. Van den Berghe G., de Zegher F., Lauwers P.: Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. Clin Endocrinol (Oxf). 1994, 41: 731-737.

87. Larsen Pr, S.H. I.: The thyroid gland., in Foster eJDWDW, Ed IN williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992, pp.357-487.

88. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F. et al.: [Amiodarone and the thyroid]. Cardiologia. 1995, 40: 173-178.

89. Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F. et al.: Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. Ann Intern Med. 1984, 101: 28-34.

90. Bartalena L., Martino E., Petrini L. et al.: The nocturnal serum thyrotropin surge is abolished in patients with adrenocorticotropin (ACTH)-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991, 72: 1195-1199.

91. Gamstedt A., Jarnerot G., Kagedal B.: Dose related effects of betamethasone on iodothyronines and thyroid hormone-binding proteins in serum. Acta Endocrinol (Copenh). 1981, 96: 484-490.

92. Williams D.E., Chopra I.J., Orgiazzi J., Solomon D.H.: Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1975, 41: 354-361.

93. Ekins R.: Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev. 1990, 11: 5-46.

94. Romelli P.B., Pennisi F., Vancheri L.: Measurement of free thyroid hormones in serum by column adsorption chromatography and radioimmunoassay. J Endocrinol Invest. 1979, 2: 25-40.

95. Spencer C.A.: The comparative Clinical Value of free T4 Estimation Using Different Methodological Approaches. NucCompact.: 1985, 321.

96. Loviselli A., Bartalena L., Balzano S .et al.: Absence of serum thyroid hormone autoantibodies in patients chronically treated with amiodarone. J Endocrinol Invest. 1988, 11: 323-325.

97. Beck-Peccoz P., Romelli P.B., Cattaneo M.G. et al.: Interference in estimation of Free Thyroid Hormones with Special Reference to Antiiodothyronine Autoantibodies in Serum. NucCompact.: 1985, 369-372.

98. Reiners C., Bieler G., Ertl G., Gloss H., Borner W.: Two.Step Versus One-Step FT4 Assays in Heparin treted Patients and non Thyroidal Illness. NucCompact.: 1985, 337-339.

99. Klinger W., Thoboll M., Kraas E.: The influence of Serum Proteins on Different Methods of Free T4 estimation. NucCompact.: 1985, 357-359.

100. Kaptein E.: Nonthyroidal illness. in Thyroid International. 1998.

101. Sapin R., Schlienger J.L., Kaltenbach G. et al.: Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with non-thyroidal illness and in patients treated with amiodarone. Ann Clin Biochem. 1995, 32: 314-324.

102. 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 [see comments]. Eur J Endocrinol. 1994, 131: 9-13.

103. Nelson J.C., Wilcox R.B.: Analytical performance of free and total thyroxine assays. Clin Chem. 1996, 42: 146-154.

104. Tikanoja S.H., Liewendahl B.K.: New ultrafiltration method for free thyroxin compared with equilibrium dialysis in patients with thyroid dysfunction and nonthyroidal illness [see comments]. Clin Chem. 1990, 36: 800-804.

105. Faber J., Waetjen I., Siersbaek-Nielsen K.: Free thyroxine measured in undiluted serum by dialysis and ultrafiltration: effects of non-thyroidal illness, and an acute load of salicylate or heparin. Clin Chim Acta. 1993, 223: 159-167.

106. Kaptein EM.: Thyroid hormone metabolism in illness, in G. eH, Ed Thyroid hormone. New york: Marcel dekker inc. 297; 1986.

107. Wang Y.S., Hershman J.M., Pekary A.E.: Improved ultrafiltration method for simultaneous measurement of free thyroxin and free triiodothyronine in serum. Clin Chem. 1985, 31: 517-522.

108. Faber J., Siersbaek-Nielsen K.: Serum free 3,5,3'-triiodothyronine (T3) in non-thyroidal somatic illness, as measured by ultrafiltration and immunoextraction. Clin Chim Acta. 1996, 256: 115-123.

109. Chamba A., Neuberger J., Strain A., Hopkins J., Sheppard M.C., Franklyn J.A.: Expression and function of thyroid hormone receptor variants in normal and chronically diseased human liver. J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81: 360-367.

110. Kaptein E.M.: Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. Endocr Rev. 1996, 17: 45-63.

111. Liewendahl K., Helenius T., Naveri H., Tikkanen H.: Fatty acid-induced increase in serum dialyzable free thyroxine after physical exercise: implication for nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1992, 74: 1361-1365.

112. Mendel C.M., Frost P.H., Cavalieri R.R.: Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumin. J Clin Endocrinol Metab. 1986, 63: 1394-1399.

113. Nelson J.C., Weiss R.M.: The effect of serum dilution on free thyroxine (T4) concentration in the low T4 syndrome of nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1985, 61: 239-246.

114. Chopra I.J.: Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. Thyroid. 1998, 8: 249-257.

115. Spencer C., Eigen A., Shen D. et al.: Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. Clin Chem. 1987, 33: 1391-1396.

116. Spencer C.A.: New roles for TSH measuremente in thyroid testing Kodak Clinical Diagnostic. 1992.

117. Sarne D.H., Refetoff S.: Measurement of thyroxine uptake from serum by cultured human hepatocytes as an index of thyroid status: reduced thyroxine uptake from serum of patients with nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1985, 61: 1046-1052.

118. Kaptein E.M., Grieb D.A., Spencer C.A., Wheeler W.S., Nicoloff J.T.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. J Clin Endocrinol Metab. 1981, 53: 764-771.

119. Kaptein E.M., Robinson W.J., Grieb D.A., Nicoloff J.T.: Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. J Clin Invest. 1982, 69: 526-535.

120. Cavalieri R.R.: Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. Thyroid. 1997, 7: 177-181.

121. Berger M.M., Lemarchand-Beraud T., Cavadini C., Chiolero R.: Relations between the selenium status and the low T3 syndrome after major trauma. Intensive Care Med. 1996, 22: 575-581.

122. Denis SOR.: Thyroid function tests-time for a reassessment. BMJ.: 2000, 1332-1334.

123. Little J.S.: Effect of thyroid hormone supplementation on survival after bacterial infection. Endocrinology. 1985, 117: 1431-1435.

124. Chopra I.J., Huang T.S., Boado R., Solomon D.H., Chua Teco G.N.: Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormones in nonthyroidal illness (NTI): studies using turpentine oil-injected rat. J Endocrinol Invest. 1987, 10: 559-564.

125. Hsu R.B., Huang T.S., Chen Y.S., Chu S.H.: Effect of triiodothyronine administration in experimental myocardial injury. J Endocrinol Invest. 1995, 18: 702-709.

126. Shigematsu H., Shatney C.H.: [The effect of triiodothyronine (T3) and reverse triiodothyronine (rT3) on canine hemorrhagic shock]. Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1988, 89: 1587-1593.

127. Facktor M.A., Mayor G.H., Nachreiner R.F., D'Alecy L.G.: Thyroid hormone loss and replacement during resuscitation from cardiac arrest in dogs. Resuscitation. 1993, 26: 141-162.

128. Becker R.A., Vaughan G.M., Ziegler M.G. et al.: Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. Crit Care Med. 1982, 10: 870-875.

129. Schonberger W., Grimm W., Emmrich P., Gempp W.: Thyroid administration lowers mortality in premature infants [letter]. Lancet. 1979, 2: 1181.

130. Hamilton M.A., Stevenson L.W.: Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy. Thyroid. 1996, 6: 527-529.

131. Bettendorf M., Schmidt K.G., Grulich-Henn J., Ulmer H.E., Heinrich U.E.: Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. Lancet. 2000, 356: 529-534.

132. Peters A., Ehlers M., Blank B. et al.: Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. Arch Intern Med. 2000, 160: 1993-1999.

133. Braverman L.E. Utiger R.D. Eds: The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Lippincott - Raven Publisher. Philadelphia - New York. Seventh Edition.

Ringraziamenti

Si ringrazia il sig. Giovanni Secci per la preziosa assistenza tecnica.
Questo lavoro è stato in parte finanziato con fondi A.D.E.A., Corso Vittorio 190 - Cagliari

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3
Introduzione . . . . . » 5
Alterazioni dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide nella NTIS. . . . . » 6
NTIS con sola bassa TT3 . . . . . » 7
NTIS con bassa TT3 e bassa TT4 . . . . . » 8
Comportamento del TSH circolante nella NTIS . . . . . » 9
Frequenza della NTIS . . . . . » 10
Eziopatogenesi . . . . . » 11
Ruolo del digiuno . . . . . » 17
Influenze farmacologiche . . . . . » 19
Problematiche di laboratorio . . . . . » 21
Stime della FT4 e della FT3 nella NTIS . . . . . » 22
Problematiche relative alle misurazioni della FT3. . . . . » 22
Problematiche relative alla misurazione della FT4 . . . . . » 24
Problematiche relative alla determinazione del TSH . . . . . » 26
Stato metabolico nella NTIS . . . . . » 27
Linee guida per la diagnosi . . . . . » 31
Problematiche relative alla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei . . » 32
Bibliografia . . . . . » 36
Indice . . . . . » 49

Caleidoscopio
Italiano

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali del - l'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 β-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., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**

31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi 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 oppor - tunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. **Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina 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: patoge - nesi 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'ade - sività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. **Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. **Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. **Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. **Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***In - fezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. **Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. **Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. **Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**

68. **Zilli A., Biondi T.:** ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. **Rizzetto M.:** ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. **Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.:** ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. **Tavani A., La Vecchia C.:** ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. **Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.:** ***L'ormone della cre - scita.*** **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., Poiesz 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 radio - nuclidi 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 lnfo - citi B*****. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.:** ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. **Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.:** ***Marcatori biochimici del rimodel - lamento 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.:** ***Im - munoflogosi 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 prin - cipi di origine vegetale*****. Luglio '95.**
97. **Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.:** ***Le biotecnologie nella dia - gnosi 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.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1I)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.* Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche.* Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili.* Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.* Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.* Novembre '99.

138. Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
140. La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*****. Aprile 2000.**
143. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*****. Maggio 2000.**
144. Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145. Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari.*** **Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151. Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152. Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153. Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154. Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica.*** **Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 20, numero 158

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergio.rassu@medicalsystems.it
sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

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: Giugno 2002
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