

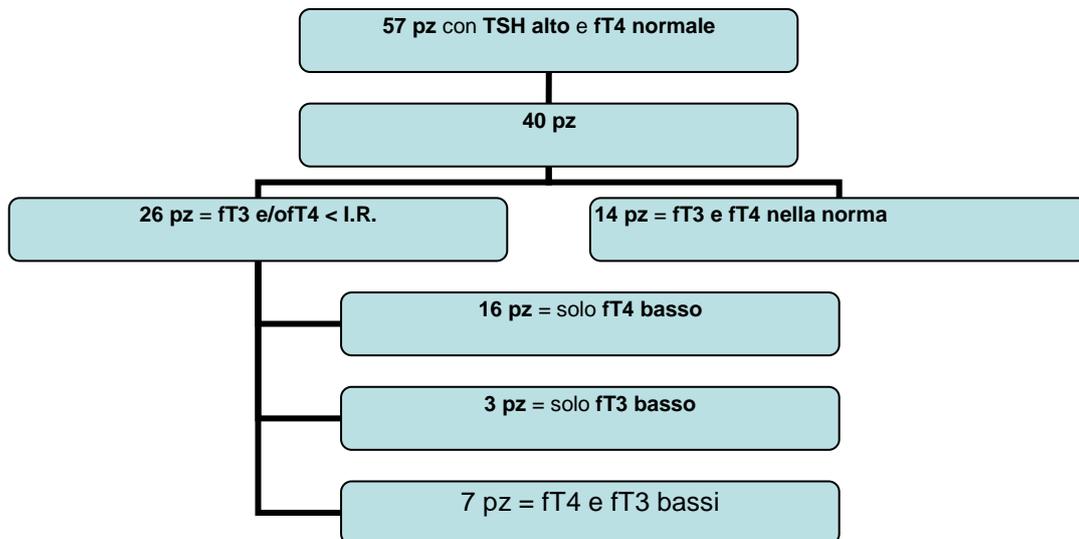
L'IPOTIROIDISMO BIOCHIMICO: QUANDO È DAVVERO "SUBCLINICO"?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

Un recente articolo (1) propone un argomento che solo un'osservazione superficiale poteva considerare definitivamente acquisito all'ambito delle (poche) "certezze" finora raggiunte nel laboratorio di Endocrinologia. Gli autori -endocrinologi e laboratoristi della *Georgetown University* e dei *National Institutes of Health* (NIH) di Bethesda- hanno scoperto che i metodi abitualmente utilizzati per il dosaggio ematico degli ormoni tiroidei liberi (*immuno-assay* diretti con uso di un analogo) possono indurre a classificare erroneamente come "ipotiroidismo subclinico" (= TSH aumentato in presenza di livelli di tiroxina libera all'interno dell'intervallo di riferimento) casi che sono invece dei veri ipotiroidismi biochimici. Dato che si tratta degli esami ormonali in assoluto più richiesti al laboratorio clinico, il lavoro e le sue conclusioni meritano una breve riflessione.

Da una popolazione di pazienti ambulatoriali afferenti ai centri clinici dei NIH sono stati selezionati tutti i campioni con valori di TSH (ottenuti con immunodosaggio disponibile su strumentazione automatica a larghissima diffusione in tutti i laboratori del mondo, Dimension Vista, *Siemens Healthcare Diagnostics*) maggiori del limite superiore dell'intervallo di riferimento (IR: 0.4-4.0 mUI/L) ma con concentrazione di tiroxina libera (fT4) all'interno dell'IR (9.8-19.4 pmol/L). Dopo aver eliminato i campioni dei pazienti con età ≥ 60 anni e con presenza di anti-TPO, sono rimasti 40 campioni sui quali è stato **ripetuto il dosaggio di fT3 e fT4 utilizzando la cromatografia liquida abbinata alla doppia spettrometria di massa (LC-MS/MS)**. I risultati ottenuti dicono che il **65%** (n = 26/40) dei campioni aveva in realtà **concentrazioni di fT3 e/o fT4 inferiori all'IR di LC-MS/MS**, mediamente del 16% più bassi del limite inferiore dell'IR. Pertanto, **l'originario "ipotiroidismo subclinico" di questi pazienti va riclassificato come ipotiroidismo biochimico vero.**



I metodi di dosaggio universalmente utilizzati per gli ormoni tiroidei circolanti sono gli *immuno-assay*, eseguibili su strumenti ad alta automazione: metodi pratici, ripetibili, poco costosi. I referti dei nostri pazienti contengono esclusivamente risultati ottenuti con questo metodo. Il loro principio è una reazione immunologica competitiva, basata su un analogo dell'analita da testare. Per misurare correttamente alcune molecole a basse concentrazioni –**ricavarne informazioni realmente utilizzabili nella nostra pratica clinica**– è indispensabile ricorrere a metodi più sensibili e specifici, che però sono costosi, impegnativi in termini di tempo ed esigenti in fatto di competenze specifiche. È noto e ampiamente commentato il caso degli androgeni nella donna e nel bambino. La LC-MS/MS, metodo raccomandato ufficialmente dall'*Endocrine Society* in quel contesto, è anche il metodo proposto in questo caso. È una risorsa che solo ora comincia a trovare considerazione e impiego nei centri maggiormente equipaggiati, ma la sua disponibilità è ancora estremamente rara nei laboratori clinici generali, anche di istituzioni importanti.



Considerazioni finali

Questo articolo ribadisce il sospetto sull'affidabilità dei metodi diretti con analogo per il dosaggio delle frazioni libere, in evidente e clamoroso contrasto con il loro utilizzo pressoché universale. Gli autori ammettono alcune importanti limitazioni ai loro risultati, prima tra le quali quella di aver valutato solo campioni con FT4 "normale" e TSH aumentato, selezionati originariamente in base ai risultati dell'immuno-dosaggio. È sicuramente opportuno estendere lo studio, selezionando una popolazione in cui gli ormoni siano prima dosati con LC-MS/MS e poi verificati con immuno-dosaggio. Inoltre, va ovviamente estesa la numerosità della popolazione di sospetti "ipotiroidismi subclinici" da studiare. D'altra parte, si tratta di uno studio pilota e come tale i suoi risultati non possono che essere considerati provvisori. Tuttavia questi risultati preliminari sono già in grado di fornire un contributo alla discussione sull'**importanza clinica e l'eventuale opportunità di trattare innalzamenti della concentrazione di TSH non > 10 mUI/L**. Sapere che una percentuale statisticamente significativa di quelli che finora abbiamo considerato ipofunzioni "subcliniche" è costituita in realtà da ipotiroidismi biochimici conclamati, può certamente aiutare a stilare raccomandazioni e linee guida più saldamente basate sull'evidenza, magari intensificando il *follow-up* e abbassando la soglia decisionale per un eventuale trattamento sostitutivo.

Una riflessione conclusiva di natura pratica e di carattere generale, tra le molte che l'argomento stimola a fare: è forse irrealistico ipotizzare che tecnologie sofisticate (come la LC-MS, ma non solo) possano entrare nel prevedibile futuro nel laboratorio clinico "medio", e meno che mai sostituire le attuali dotazioni. Ma è certamente opportuno riflettere sul fatto che **le informazioni cliniche del dato di laboratorio hanno senso e valore se sono affidabili**, cioè ottenute utilizzando la migliore tecnologia possibile, gestita da persone competenti e preparate. In altri termini, vale la pena di richiedere, ed eseguire, un esame diagnostico di laboratorio a prescindere dalla sua affidabilità, tanto per avere un numero, solo perché il "menu" del nostro laboratorio lo propone? **Clinico e Laboratorioista condividano la responsabilità di una scelta informata e responsabile**. Se non lo fanno loro, ci penserà sicuramente qualcun altro, come purtroppo è già avvenuto.

Bibliografia

1. Gounden V, Jonklaas J, Soldin SJ. A pilot study: subclinical hypothyroidism and free thyroid hormone measurement by immunoassay and mass spectrometry. Clin Chim Acta [2014, 430: 121-4](#).
2. Lepoutre, T, Daumerie C, Gruson D. Measurement of TSH, FT4 and FT3 with immunoassays based on LOCI technology. Endocr Abstr [2012, 29: P1675](#).
3. Soldin SJ, Soukhova N, Janicic N, et al. The measurement of free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta [2005, 358: 113-8](#).
4. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab [2005, 90: 581-5](#).