

IPERTIROIDISMO E INTEGRATORI: OCCHIO ALLA TRAPPOLA!

 Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La **biotina** è un complesso vitaminico B, che fisiologicamente agisce come **coenzima** in svariate reazioni di carbosilazione nell'organismo. Dal punto di vista nutrizionale, una dose di **30 µg/die** è ritenuta **adeguata** per la funzionalità tissutale.

La biotina è anche un **componente essenziale di molti immuno-dosaggi**, impiegata da molto tempo nella diagnostica *in vitro*. La spiegazione risiede in due caratteristiche chimiche della molecola: la prima è la capacità di stabilire forti legami covalenti con altre piccole molecole di varie dimensioni, dalle più piccole (come molti ormoni) alle più grandi; la seconda è la capacità di legarsi a un'altra proteina, la streptavidina, con affinità altissima, superiore di vari ordini di grandezza al legame aptene-anticorpo, e resistente alle dissociazioni più forti. Per tali motivi, si sono diffusi metodi di dosaggio di moltissimi ormoni basati sul legame biotina-streptavidina, che sono oggi tra i più utilizzati nei laboratori clinici di tutto il mondo.

Alle concentrazioni fisiologiche, la biotina dell'organismo non è in grado di interferire con l'architettura dei test immunologici, ma **se presente in largo eccesso nel sangue può causare false reazioni**, sia positive che negative.

Recentemente si è diffusa la pratica di prescrivere il consumo di biotina **come integratore alimentare**: si è detto che aiuti a rinforzare la crescita di unghie e capelli, migliori il controllo glicemico e gli esiti di neuropatie periferiche. Gli integratori alimentari del commercio contengono quantità medie nettamente sovra-fisiologiche, attorno ai 5000–10.000 µg. Del tutto recentemente sono state proposte mega-dosi quotidiane > 100.000 µg nel trattamento sintomatologico della sclerosi multipla e di altre forme neurodegenerative.

Un collega di Harvard ha recentemente presentato su *Thyroid* il caso di un paziente affetto da sclerosi multipla progressiva, inviato alla consulenza endocrinologica perché gli esami ematochimici indicavano un evidente, grave stato di ipertiroidismo: **TSH soppresso, FT3 ed FT4 elevati, con anticorpi anti-recettore TSH ugualmente alti**. Il laboratorio non aveva motivo di bloccare la convalida di quello che dal punto di vista puramente biochimico risultava un quadro compatibile con m. di Graves. Dal momento che la clinica non mostrava alcun segno di ipertiroidismo, si è deciso di revisionare l'anamnesi farmacologica del paziente, arrivando ad accertare un consumo sovra-massimale di biotina per la condizione neurologica lamentata. Poiché il laboratorio utilizzava un metodo *sandwich* per il TSH e metodi competitivi per ormoni e anticorpi (tutti ugualmente basati sulla reazione biotina/streptavidina), si è potuto concludere per un artefatto dei test *in vitro*. Una **breve sospensione del trattamento con biotina** ha consentito la **completa normalizzazione** dei reperti di laboratorio.

Nei mesi recenti le segnalazioni sporadiche degli anni precedenti sull'interferenza della biotina sui metodi immunometrici si sono infittite sui giornali specialistici e su quelli generalisti e hanno confermato quanto tale interferenza possa avere un impatto sulla gestione di molti pazienti. Trambas et al hanno dimostrato nell'agosto 2016 su *New England Journal of Medicine* che l'assunzione di biotina aumentava i valori misurati di FT4, FT4, testosterone, estradiolo, progesterone, DEAS, vitamina B12 e diminuiva quelli di TSH, PSA, PTH, LH e FSH nei pazienti con sclerosi multipla sottoposti a terapia con 300 mg/die di biotina. Kummer et al hanno allargato lo scenario, segnalando che la biotina è usata, oltre che nei pazienti con sclerosi multipla, anche in quelli con alopecia, onicoressi, dermatite, diabete mellito e depressione e "mega-compresse" come quelle impiegate per quelle indicazioni e facilmente acquistabili da chiunque senza prescrizione, anche su *web*, possono interferire tutti gli esami che impiegano il sistema streptavidina-biotina (marcatori tumorali, ormoni, vitamine, esami di infettivologia e molti altri). La tabella sintetizza la rilevanza del problema; molti analizzatori e molti reagenti per esami immunometrici producono **risultati molto inaccurati se non sono passati almeno 2 giorni dopo l'assunzione di biotina (7 nel caso dei TRAb)**.



Marco Caputo¹ (cprtmr@gmail.com) & **Romolo Dorizzi**² (romolo.dorizzi@auslromagna.it)

¹Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre

²Laboratorio, UO Corelab-Laboratorio Unico di Area Vasta Romagna, Pievesestina di Cesena (FC)

Dosaggi per cui esiste interferenza da biotina					
Ormoni	ACTH AMH Androstenedione Cortisolo Peptide C DEA-solfato Estradiolo Estriolo GH FSH/LH HbA1c hCG IGF-1 IGF-BP3 Inibina A Insulina PAPP-A PIGF Progesterone PRL SHBG Testosterone	Tiroide	Ab anti-Tg Ab anti-TPO TRAb Calcitonina T3/FT3 T4/FT4 TBG Tireoglobulina TSH	Oncologia	ACE Alfafetoproteina β-microglobulina BR 27.29 Ca125 Ca15-3 Ca19-9 Ca72-4 Cyfra 21-1 HE4 HER-2/neu Gastrina NSE PAP proGRP PSA S100 sFIT-1 TPS
		Metabolismo osseo	Ab anti-CCP βcross-laps Osteocalcina PTH P1NP Pirlinks-D Vitamina D		BNP CK-MB D-dimero Mioglobina NT-proBNP Troponina I/T
		Fibrosi epatica	Acido ialuronico PIIINP TIMP-1	Cardiologia	C1-inibitore C3/C4 IgA/IgE/IgG/IgM IL6/IL8/IL10 LBP PCR Prealbumina Procalcitonina TNF-alfa Transferrina
		Anemia	Eritropoietina Ferritina Folato Vitamina B12		
Malattie infettive	Ab anti-HAV Ab anti-HBc (e IgM) Ab anti-HBe Ab anti-HBs Ab anti-HCV 2 Ab anti-HIV ½ Clostridium Difficile (tossina)	CMV IgG/IgM HBeAg HBsAg Helicobacter P IgG Herpes I/II IgG	HIV Ag p24 HIV Ag conferma HIV combo HSV-1/2 IgG Rosolia IgG/IgM Sifilide Toxo <i>avidity</i> Toxo IgG/IgM	Sepsi/infiammazione	
Farmaci	Carbamazepina Ciclosporina Digossina/ digitossina Fenobarbital Fenitoina Gentamicina Lidocaina Litio	Micofenolato Procainamide Sirolimus Tacrolimus Teofillina Tobramicina Vancomicina Valproato	Tossicologia	6-acetilmorfina Acetaminofene Anfetamine Barbiturati Benzodiazepina Caffeina Cannabinoidi (THC) Cocaina (metaboliti) Ecstasy	Fenciclidina Metadone (metaboliti) Metaqualone Methotrexate Oppiacei Propossifene Salicilato Triciclici

Nei mesi successivi si sono aggiunti due tipi di articoli:

- quelli che aggiungevano nuovi esami e nuovi metodi/analizzatori all'elenco degli interferiti;
- quelli che proponevano modalità con cui il laboratorio può eliminare l'interferenza.

Riviste, come *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Clinical Chemistry*, *Thyroid*, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, e siti di società scientifiche autorevoli, come *Endocrine Society* e *College of American Pathologists* hanno allertato nel corso del 2016 i propri iscritti sulle interferenze della biotina su alcuni metodi di laboratorio per misurare ormoni e hanno fatto proposte operative per gestire e, quando possibile, rimuovere le interferenze dell'assunzione di biotina. Possibili soluzioni tecniche (pre-assorbimento di tutti i campioni con streptavidina) sono oggi improponibili, per motivi di costi e di praticità operativa. Per esempio, un laboratorio di San Paolo in Brasile informa i pazienti, prima della raccolta del prelievo per l'esecuzione degli esami interessati dalle interferenze, della necessità di sospendere l'assunzione di biotina per almeno due giorni prima di eseguire il prelievo e inserisce nel referto di questi esami una nota che informa della possibilità di interferenza in caso di assunzione di biotina nelle 48 ore precedenti. Si tratta di modalità di difficile implementazione nei laboratori sempre più centralizzati, che si stanno diffondendo anche in Italia. Con i numeri di esami gestiti oggi da molti laboratori, convince poco che sia utile inserire una nota ai referti di tutti gli esami immunometrici eseguiti dal laboratorio. Non è più razionale, semplice ed efficace intercettare questi soggetti al momento dell'accettazione? In regioni come l'Emilia Romagna in pratica la totalità delle prescrizioni di esami è informatizzata. Il laboratorio può chiedere alle strutture regionali (responsabili dell'infrastruttura per la richiesta degli esami diagnostici a livello territoriale) e al fornitore del Sistema Informatico (di Laboratorio o di Ospedale responsabili dell'infrastruttura per la richiesta degli esami diagnostici a livello di presidio ospedaliero) di predisporre una modalità informatica con cui il prescrittore del TSH per un paziente che assume alte dosi di biotina veda apparire sul monitor l'*alert* che **l'assunzione deve essere sospesa per due giorni prima del prelievo**. Infine, poiché molte metodiche ma non tutte sono interferite dalla biotina, il clinico può interpretare correttamente quanto raccomandato dalla letteratura solo se i laboratori corredano i risultati degli esami immunometrici con un'informazione fondamentale: il metodo usato.

L'unico **rimedio** suggeribile resta quindi che i **clinici prendano coscienza** di questo problema, **includano nell'anamnesi farmacologica la domanda sul consumo di biotina**, e parlino con il proprio laboratorista in tutti i casi in cui i dati non si accordano con la clinica.

Bibliografia

1. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid* [2016, 26: 860-3](#).
2. Trambas CM, Sikaris KA, Lu ZX. More on biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med* [2016, 375: 1698-9](#).
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 10: 1343-421](#).
4. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. More on biotin treatment mimicking Graves' Disease. *N Engl J Med* [2016, 375: 1699](#).
5. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, et al. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference. A case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3251-5](#).
6. Batista MC, Ferreira CE, Faulhaber AC, et al. Biotin interference in immunoassays mimicking subclinical Graves' disease and hyperestrogenism: a case series. *Clin Chem Lab Med* [2017, 55: e99-103](#).
7. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, et al. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med* [2017, 55: 780-8](#).
8. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* [2017, 55: 817-25](#).
9. Dorizzi RM. Biotina e interferenze nei metodi immunologici; problemi e opportunità. *Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio* [2017, 13: 1-9](#).