

Dottore, almeno Lei mi abbassi il TSH!

Un uomo di 65 anni, peso 90 Kg, altezza 170 cm, BMI 31 kg/mq, dopo essere stato visitato nell'ultimo anno da tutti i più rinomati tireologi della città viene alla nostra attenzione a Maggio 2023 presentando i seguenti dosaggi ormonali eseguiti alcuni giorni prima: glicemia 89 mg/dl (70-100), creatinina 0.72 mg/dl (0,60-1,30), emocromo nei limiti della norma, TSH 79.3 μ U/ml (0.3-4.9), FT3 3 pg/ml (1.7-3.7), FT4 1.4 ng/dl (0.7-1.5), AbTPO ed AbTg negativi. All'esame ecografico: tiroide di volume nei limiti della norma ed ecostruttura omogenea.

Anamnesi familiare: ndr.

Anamnesi patologica remota:

- Obesità da circa 20 anni
- Nel 2017 episodio di fibrillazione atriale cardiovertita farmacologicamente con amiodarone

Anamnesi farmacologica:

- Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide
- Ezetimibe/Simvastatina
- Levotiroxina (LT4) soft-gel

Anamnesi patologica prossima:

- Nel 2017 a seguito di terapia con amiodarone il paziente sviluppò una tireopatia amiodarone-indotta trattata per un periodo con antitiroidei ed esitata successivamente in ipotiroidismo persistente, nonostante la sospensione dell'antiaritmico. Il paziente riferisce pertanto di aver assunto per circa 4 anni terapia con LT4 in compresse al dosaggio di circa 1.2 mcg/Kg/die con ottenimento di buon compenso ormonale tiroideo mantenuto nel tempo [Luglio 2021: TSH 3.5 μ U/ml (0.3-4.9); Dicembre 2021: TSH 3.7 μ U/ml (0.3-4.9)].
- Ad Aprile 2022 eseguendo gli esami della funzione tiroidea per il controllo specialistico semestrale TSH 68.7 μ U/ml (0.3-4.9), FT3 2.8 pg/ml (1.7-3.7), FT4 1 ng/dl (0.7-1.5). Viene così aumentata la posologia della terapia con LT4 compresse a 1.5 mcg/Kg/die e al controllo dopo 3 mesi il TSH era di 72.9 μ U/ml (0.3-4.9) con FT3 3 pg/ml (1.7-3.7), FT4 1.37 ng/dl (0.7-1.5).
- Nei mesi successivi il paziente ha eseguito varie visite specialistiche, riferisce inoltre di aver cambiato la formulazione di LT4 passando al soft-gel con attuale posologia di 1.8 mcg/Kg/die e ci mostra infine i seguenti esami di approfondimento richiesti dagli endocrinologi a cui si è rivolto:
 - EGDS: ndr
 - Dosaggio APCA: negativo
 - Urea breath test: negativo
 - Anticorpi anti transglutaminasi ed IgA totali: ndr
 - RMN encefalo con studio dell'ipofisi con e senza mdc: "[...] nessuna lesione riconducibile ad adenoma ipofisario."
 - Test di assorbimento della LT4 con valori di FT4 deponenti per una cinetica di variazione compatibile con un normale assorbimento, ma valori di TSH invariati rispetto ai livelli pre-test.
 - Dosaggio di TSH dopo diluizione del siero 1:2 e 1:10 con valori rispettivamente di 75,7 μ U/ml (recupero: 104,6%) e 75,3 μ U/ml (recupero: 104,2%).
 - Dosaggio di TSH dopo trattamento del campione con kit per blocco di anticorpi eterofili con valore di 75,7 μ U/ml (recupero: 103%).
 - I valori di TSH eseguiti mensilmente negli ultimi nove mesi prima dell'attuale controllo, oscillavano sempre tra 75 ed 80 μ U/ml (0.3-4.9) con le quote libere sempre all'interno del range di normalità.

Il paziente assume la terapia adeguatamente e con regolarità.

Durante la visita riferisce benessere, ma è preoccupato dalla persistente alterazione del TSH negli esami.

All'esame obiettivo non mostra segni riconducibili ad ipotiroidismo o ipertiroidismo. FC 85 bpm. P.A. 130/80 mmHg.

Cosa fare?

1. *Eseguire TRH test, se assenza di risposta del TSH ripetere la RMN encefalo presso altro centro, per una più accurata ricerca di un sospetto adenoma ipofisario TSH-secernente.*
2. *Aumentare ulteriormente il dosaggio di LT4 e passare alla formulazione liquida nel sospetto di un malassorbimento intestinale.*
3. *Eseguire dosaggio del TSH dopo precipitazione con PEG ed eventuale successiva cromatografia di esclusione molecolare nel sospetto di Macro-TSH*
4. *Effettuare valutazione della funzione tiroidea nei familiari di primo grado e indagine genetica volta alla ricerca di mutazioni del gene THRB (thyroid hormone receptor beta), per il sospetto di sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei.*

La risposta esatta è la n3

Eseguire dosaggio del TSH dopo precipitazione con PEG ed eventuale successiva cromatografia di esclusione molecolare nel sospetto di Macro-TSH.

Perché:

Il quiz presenta il caso di un uomo di 65 anni in terapia con LT4 che dopo anni di buon compenso ormonale tiroideo improvvisamente mostra valori di TSH molto elevati in assenza di rilevanti modifiche della compliance, del peso corporeo e della terapia farmacologica assunta. Il paziente non riferisce sintomi riconducibili ad ipotiroidismo o ipertiroidismo e all'esame obiettivo non si rilevano segni di particolare importanza. All'esame ecografico la tiroide non presenta noduli ed è di dimensioni normali.

La RMN encefalo per studio dell'ipofisi con e senza mdc, potrebbe essere utile per escludere o confermare la presenza di adenoma ipofisario TSH-secernente. Tuttavia, in tali casi il quadro biochimico prevede classicamente elevati livelli di FT4 ed FT3 con TSH normale o aumentato, nel 90% dei casi non responsivo al TRH. Inoltre, il quadro clinico è caratterizzato da una serie di segni e sintomi riconducibili ad ipertiroidismo (tachicardia, perdita di peso, intolleranza al caldo, irritabilità, disturbi del sonno) e/o a compressione (disturbi visivi e/o neurologici). Infine, secondo le linee guida ETA per la diagnosi ed il trattamento dei TSHomi, prima di effettuare indagini mirate alla ricerca di una lesione ipofisaria secernente TSH bisogna comunque escludere qualsiasi potenziale interferenza nel dosaggio di quest'ultimo (Risposta 1 errata) (vedi Ref. 1 e casi Week-Endo 54 e 178).

Anche la sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei si presenta con un quadro biochimico diverso da quello descritto con elevate concentrazioni di FT4 associate a livelli impropriamente normali o alti di TSH. Inoltre, essendo una sindrome genetica, tale ipotesi non è da ritenersi congrua, alla luce di un così repentino cambio del quadro ormonale del paziente in assenza di eventi clinici di rilievo (es. tiroidectomia) e per l'età dello stesso (Risposta 4 errata) (vedi Ref. 2).

Il paziente si presenta alla nostra attenzione dopo aver già eseguito un work-up che ci permette di escludere l'ipotesi di malassorbimento (vista la compatibilità con la norma dell'incremento dei valori di FT4 nelle ore e nei giorni successivi al carico di LT4) e le sue ipotetiche principali cause. Tuttavia, i valori di TSH sono rimasti stabili anche dopo il test e l'incremento di FT4. Infine, è stato già prescritto il cambio della formulazione di LT4 assunta ed anche un robusto aumento della sua posologia rispetto a quella con la quale il paziente era adeguatamente compensato negli anni precedenti. Pertanto, un ulteriore incremento della posologia e una nuova modifica della formulazione non sono indicati. Si osserva anche che le concentrazioni di TSH trovate nei vari esami del paziente non sarebbero compatibili con livelli di FT4 e/o FT3 nei limiti della norma in assenza di interferenze nel dosaggio. (Risposta 2 errata) (vedi Ref 3).

L'ipertireotropinemia in presenza di concentrazioni ematiche di FT4 ed FT3 incongruenti costituisce un'ostica sfida nella pratica clinica dell'endocrinologo. Il riscontro di questi quadri è in progressivo aumento dato l'attuale ampio accesso a basso costo ai test di funzionalità tiroidea e la sempre maggiore sensibilità dei kit di dosaggio ormonale. In questi casi una completa esclusione di eventuali interferenze di tipo laboratoristico è mandatoria al fine di evitare misdiagnosi e/o overtreatment.

A tal proposito è opportuno considerare tra i vari pitfall diagnostici anche l'eventuale presenza di Macro-TSH.

La molecola di TSH nella sua forma monomerica ha un peso molecolare di 28 kDa. Per motivi non

ancora chiari in alcuni soggetti (meno dell'1% della popolazione generale) il sistema immunitario produce delle IgG che si legano alle molecole di TSH formando dei complessi con un peso molecolare >150 kDa (Macro-TSH). Questi ultimi sono biologicamente inattivi e non vengono facilmente filtrati a livello renale; pertanto, accumulandosi nel siero causano valori di TSH falsamente elevati nei dosaggi di laboratorio. Nessun immunodosaggio in uso è in grado di rilevare la presenza di Macro-TSH circolante, sebbene dosaggi eseguiti con metodiche diverse mostrino una certa variabilità di risultati. Il gold-standard per la diagnosi di Macro-TSH è costituito dalla cromatografia di esclusione molecolare; tuttavia, data la sua limitata disponibilità ed i suoi costi elevati, il dosaggio di TSH previa precipitazione in PEG è stato proposto da vari autori come utile sistema per corroborare in una prima fase il sospetto diagnostico. In caso di risultato positivo la cromatografia è comunque mandatoria per confermare la diagnosi (Risposta 3 esatta) (3-6). Un problema aperto rimane l'ipotiroidismo subclinico, dove, salvo casi molto particolari, non vi è attualmente indicazione ad indagare la presenza di Macro-TSH dato il costo delle indagini e la rarità del problema.

Bibliografia di riferimento

1. Beck-Peccoz P, Giavoli C & Lania A: A 2019 update on TSH -secreting pituitary adenomas. *JEI* 42(12), 1401-1406.
2. Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 31; 12:656551. doi: 10.3389/fendo.2021.656551. PMID: 33868182; PMCID: PMC8044682.
3. Campi I, Dell'Acqua M, Stellaria Grassi E, Cristina Vigone M, Persani L. Unusual causes of hyperthyrotropinemia and differential diagnosis of primary hypothyroidism: a revised diagnostic flowchart. *Eur Thyroid J*. 2023 Jun 9;12(4):e230012. doi: 10.1530/ETJ-23-0012. PMID: 37067253; PMCID: PMC10305563.
4. Hattori N, Aisaka K, Yamada A, Matsuda T, Shimatsu A. Prevalence and Pathogenesis of Macro-Thyrotropin in Neonates: Analysis of Umbilical Cord Blood from 939 Neonates and Their Mothers. *Thyroid*. 2023 Jan;33(1):45-52. doi: 10.1089/thy.2022.0457. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36345221.
5. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macroTSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol* 2016 Jan 174(1):9-15
6. Bogelund Larsen C, Brix Petersen ER, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: a diagnostic Challenge *Eur Thyroid J* 2021; 10:93-97

Autori

Tommaso Piticchio - Salvatore Volpe, Università di Catania

tommaso.piticchio@phd.unict.it - salvatore.volpe96@hotmail.it