QUIZ 178

Un'insolita funzione tiroidea

Giunge in prima visita endocrinologica B, una donna di 65 anni con storia di tachicardia persistente nell'ultimo anno, per cui si è sottoposta ad esami ematochimici di routine, comprensivi di esami di funzionalità tiroidea, con riscontro di fT3 e fT4 elevate e TSH inappropriatamente nel range di norma (TSH 2,66 mU/mL, fT3 8,56 pmol/L (v.n. 3,37-6,45) fT4 27,6 pmol/L (v.n. 7,82-17,29). Per la tachicardia, il medico curante aveva indicato avvio di terapia con bisoprololo 2.5 mg 1 cp/die, non intrapresa dalla paziente.

Non riferite alterazioni del visus, né cefalea. Non familiarità nota per endocrinopatie.

In anamnesi si segnala, inoltre, storia di osteoporosi non complicata da fratture cliniche (MOC DEXA 2019: T-score femore collo -2 SD, femore in toto -2,7 SD; L1-L4 -3,6 SD).

Terapia in atto: Colecalciferolo 25000 U 1 flacone due volte al mese. Nessuna assunzione di farmaci o integratori potenzialmente interferenti con la funzione tiroidea.

EO: peso 54 Kg, altezza 165 cm, BMI: 19,83, fc 85 bpm, PA 140/75 mmHg.
Toni cardiaci validi e ritmici, pause apparentemente libere.
Tiroide di normali dimensioni e consistenza, non apprezzabili noduli, non soffi all'auscultazione.
Tremore fini agli arti superiori. Non esoftalmo. Cute calda e lievemente sudata.

Vengono pertanto richiesti i seguenti esami di approfondimento:

-TSH 3,1 mU/mL, fT3 10,3 pmol/L (v.n. 3,37-6,45), fT4 39,5 pmol/L (v.n. 7,82-17,29), ACTH 20,0 pg/ml (5-50), cortisolo 12 µg/dl, PRL 194 mU/l (25-650), IGF-1 129,2 ng/ml (160-244), FSH 58,80 U/l, LH 22,42 U/l, SHBG 190,7 (16,8-125,2); osteocalcina 168 ng/mL (< 59,1), CTX 2710,4 ng/L (142-1351); Ab-TPO, Ab-Tg e TRAB negativi;

-Ecografia tiroidea: La tiroide è in sede e presenta un volume stimato di 18 ml (vn nelle donne 9 +/-3 ml) . La morfologia è regolare e l'ecostruttura sostanzialmente omogenea. Si segnala piccola cisti colloide di 5 mm al lobo destro, priva di vascolarizzazione. Non linfoadenopatie patologiche;

-Esami di funzionalità tiroidea nei familiari di primo grado: di norma.

Quale dei seguenti esami diagnostici sarebbe più appropriato effettuare?

1. *Test di soppressione con T3*
2. *Test con TRH 200 µg*
3. *RMN della regione ipotalamo-ipofisaria*
4. *Sequenziamento del gene TRH-beta*

La risposta corretta è la n. 2

Test con TRH 200 µg

Perché:

La risposta corretta è la numero 2: Test con TRH 200 µg

La paziente del caso clinico proposto presenta un quadro di inappropriata secrezione di TSH caratterizzato da elevati livelli di fT3 e fT4 con TSH inappropriatamente di norma. In tale contesto, la conferma di una reale alterazione di funzionalità tiroidea mediante ripetizione del prelievo presso un laboratorio differente e che utilizzi metodiche di dosaggio affidabili, l'esclusione di

fattori che possano interferire con una corretta determinazione delle concentrazioni di TSH e ormoni tiroidei e la negatività per autoimmunità tiroidea, indirizzano a un sospetto di ipertiroidismo centrale, che impone, a fini prognostici e terapeutici, una corretta diagnosi differenziale tra TSH-oma e sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei. I TSH-omi rappresentano una rara causa di ipertiroidismo e costituiscono lo 0.5-2 % di tutti i casi di adenoma ipofisario. La maggior parte dei pazienti presenta tipici segni e sintomi di ipertiroidismo, quali palpitazioni, tremori e intolleranza al caldo. Inoltre, possono essere presenti segni e sintomi da compressione esercitata dal tumore sulle strutture circostanti (chiasma ottico, parenchima ipofisario normale) e gozzo diffuso, uni- o multinodulare. La sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei, più comunemente dovuta a mutazioni del gene THRbeta (RTHB) a trasmissione autosomica dominante, può presentarsi con o senza segni e sintomi di ipertiroidismo (forme di resistenza periferica e ipofisaria) e determina alterazioni dei test di funzionalità tiroidea indistinguibili da quelle prodotte da un TSH-oma. Per la diagnosi differenziale tra queste due rare entità, le indagini di primo livello includono uno studio completo della funzione adenoipofisaria basale, il dosaggio di marker periferici di funzione tiroidea (in particolare SHBG e marcatori di turnover osseo quali CTX e osteocalcina, riportati tipicamente di norma nei casi di RTHB, ma caratterizzati da bassa sensibilità e specificità) e la valutazione dello status tiroideo nei familiari di primo grado del paziente. Come step successivo nell'iter diagnostico, è indicato il ricorso a test dinamici. Nonostante il test di soppressione con T3 sia considerato il più sensibile e specifico, è gravato da maggiori effetti collaterali che ne controindicano l'impiego, in particolare in pazienti anziani e cardiopatici (risposta 1 errata). Il test con TRH (200 µg ev) valuta l'autonomia secretoria del TSH rispetto al suo neuro-ormone ipotalamico ed è il più utilizzato nella pratica clinica: il mancato aumento del TSH dopo stimolo con TRH (< 50% e/o < 4 IU/L) suggerisce una diagnosi di TSH-oma (risposta 2 corretta). Tuttavia, nel 15-20% dei casi di TSH-oma è riportata una normale risposta del TSH allo stimolo con TRH. Nei casi dubbi è possibile ricorrere, in assenza di controindicazioni, al precedentemente citato test di soppressione con T3 (TSH-oma: mancata soppressione del TSH dopo somministrazione di 80-100 µg/die di T3 per 10 giorni). Possono inoltre avere ruolo il dosaggio di alfa-subunità (TSH-oma: alti valori al basale/incremento > 100% dopo stimolo con TRH) e il test con somatostatina (TSH-oma: riduzione di fT4 > 30% dopo 6 ore dalla somministrazione sottocutanea di somatostatina o dopo 8 settimane di trattamento con somministrazioni intramuscolari mensili di octreotide LAR), il cui impiego nella pratica clinica è tuttavia limitato. Dato l'elevato costo delle analisi genetiche, il sequenziamento del gene TRH-beta è considerato un'indagine di secondo o terzo livello, da riservare a pazienti i cui familiari di primo grado mostrino un fenotipo biochimico simile ai test di funzionalità tiroidea, ponendo il sospetto di una condizione ereditaria, o con risposte suggestive per RTHB ai test dinamici (risposta 3 errata). Il riscontro di una lesione ipofisaria al neuroimaging può deporre a favore di una diagnosi di TSH-oma, tuttavia data la possibile coesistenza di incidentalomi ipofisari e RTHB (in circa il 20% dei casi) può non essere dirimente ai fini della diagnosi differenziale. Pertanto, lo studio RMN della regione sellare è raccomandabile successivamente a un test dinamico con esito suggestivo di TSH-oma (risposta 4 errata).

Biliografia di riferimento

1. De Herdt, C., Philipse, E., & De Block, C. 2021. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases, Eur J Endocrinol, 185(2), R65-R74. doi.org/10.1530/EJE-21-0162
2. Beck-Peccoz, P., Giavoli, C., & Lania, A. (2019). A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. Journal of Endocrinological Investigation, 42(12), 1401-1406. https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x
3. Tjörnstrand A, Nyström HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma Eur J Endocrinol. 2017 Oct;177(4):R183-R197. doi: 10.1530/EJE-16-1029. Epub 2017 May 31.
4. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013;2(2):76-82. doi:10.1159/000351007
5. Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:656551. Published 2021 Mar 31. doi:10.3389/fendo.2021.656551
6. 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 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229

Autori

Stella Pigni Andrea Lania andrea.lania@humanitas.it

UO Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica; IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emenuele