



## QUIZ 329

### Una strana tireotossicosi

La giovane Cristina, 19 anni, viene inviata a visita ambulatoriale per inquadrare una tireotossicosi di recente insorgenza e per la quale due mesi prima il medico di medicina generale aveva iniziato terapia tireostatica con metimazolo 15 mg/die senza apparente beneficio.

Al colloquio, Cristina riferisce sporadico cardiopalmo, problemi di insonnia e calo ponderale a fronte di alvo regolare ed appetito conservato. I cicli mestruali sono regolari sin dal menarca, occorso all'età di 12 anni. Non lamenta sudorazioni né intolleranza al caldo. Non presenta patologie di rilievo e non assume altri farmaci oltre al metimazolo, né utilizza integratori o cosmetici di alcun tipo. Presenta però familiarità per tireopatia: il padre, infatti, aveva ricevuto in passato una diagnosi di "malattia di Basedow sieronegativa". All'esame obiettivo: frequenza cardiaca 84 bpm, peso 56 kg (-2 kg negli ultimi 5 mesi), non tremore acrale, non esoftalmo né altri segni di orbitopatia; ghiandola tiroidea palpabile in sede, di dimensioni aumentate, consistenza e superficie regolari, non soffio all'auscultazione. L'ecografia tiroidea conferma il lieve incremento volumetrico della ghiandola (16 ml), che risulta indenne da noduli o segni di tiroidite. Gli esami ematici più recenti, effettuati prima di iniziare la terapia tireostatica, mostrano TSH 1,190 mIU/ml (v.n. 0,300-5,600), fT4 27,2 ng/dl (v.n. 7,5-15,5), fT3 6,5 pg/ml (v.n. 3,6-7,5): questo profilo si era confermato in più occasioni nel corso degli ultimi mesi, con TRAb persistentemente negativi. Negativi anche gli anticorpi anti-TPO e anti-Tg.

Decidiamo di sospendere il metimazolo ed effettuare ulteriori indagini, avendo appurato la stabilità delle condizioni cliniche di Cristina.

Gli indici indiretti di ipertiroidismo e la funzione renale risultano nella norma: SHBG 34,2 nmol/L (v.n. 26,1-110,0), colesterolo totale 194 mg/dl (v.n. <200), HDL 77 mg/dl (v.n. >45), LDL 99 mg/dl (v.n. <116), trigliceridi 56 mg/dl (v.n. <170), glicemia 72 mg/dl (v.n. 70-100), creatinina 0,80 mg/dl (v.n. 0,60-1,40). Lo studio della restante funzione antepofisaria documenta regolarità degli assi glucocorticoide, somatotropo, lattotropo e gonadico per la fase mestruale, ma la RM sella rileva un microadenoma ipofisario destro di 7 mm. Alla luce dell'imaging richiediamo dapprima un test di stimolo con TRH 200 mcg e.v., che elicitava una normale risposta del TSH (TSH<sub>picco</sub>/TSH<sub>base</sub> = 6,4; picco a 15'), poi un test di soppressione con LT3 100 mcg/die per 8 giorni, al termine dei quali si osserva una regolare completa sopprimibilità del TSH (4,66±0,07 mIU/ml).

Estendendo la valutazione del profilo tiroideo ai familiari di primo grado di Cristina: la madre risulta eutiroidea e senza tireopatie anamnestiche, il padre presenta TSH 1,130 mIU/ml, fT4 18,0 ng/dl (v.n. 7,5-15,5), fT3 7,9 pg/ml (v.n. 3,6-7,5) TRAb negativi (profilo coerente con la revisione della documentazione relativa alla pregressa diagnosi di malattia di Basedow sieronegativa), il fratello mostra un assetto ormonale del tutto analogo a quello del padre. Richiediamo quindi indagini genetiche: i geni codificanti per i recettori degli ormoni tiroidei risultano wild type; contestualmente emerge la presenza, in eterozigosi, di una variante del gene codificante per l'albumina.

### Come si spiega l'ipertiroxinemia isolata di Cristina?

- 1) ipertiroidismo primitivo
- 2) artefatto analitico
- 3) sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei  $\beta$
- 4) TSHoma.

**La risposta corretta è la risposta numero: 2 artefatto analitico.**

**Siamo infatti di fronte ad una ipertiroxinemia disalbuminemia familiare (FDH).**

Il quadro clinico presentato da Cristina non suggerisce la presenza di una vera tireotossicosi. Solo una minima parte degli elementi emersi durante la visita è riconducibile ad iperfunzione tiroidea, per giunta molto sfumatamente: gli episodi di cardiopalmo sono infatti saltuari e non è obiettivamente tachicardia, il calo ponderale riferito è di entità lieve e non associato a variazioni nell'alvo e/o nell'introito calorico, l'aumento volumetrico della tiroide non si associa a nodularità, né a segni di tireopatia acuta, subacuta o cronica. L'introduzione e la successiva sospensione del trattamento tireostatico non hanno modificato il corteo sintomatologico di Cristina, il cui profilo tiroideo sin dall'esordio si caratterizzava per livelli di TSH inappropriati rispetto al rialzo dell'fT4, risultando sicuramente non compatibile non solo con un ipertiroidismo primitivo [Risposta 1 errata], ma neanche con una forma factitia o con la prima fase di una tiroidite subacuta o con altre cause di tireotossicosi primitive.

In un contesto biochimico come quello di Cristina, è necessario escludere condizioni alternative che, seppur poco frequenti, possono giustificare il rilievo di un TSH inappropriatamente normale: adenoma ipofisario TSH-secernente (TSHoma), sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei  $\beta$  (RTH $\beta$ ) ed artefatti nel dosaggio ormonale di fT4.

TSHoma e RTH $\beta$  hanno aspetti fisiopatologici, clinici e biochimici sovrapponibili. Entrambe, infatti, si caratterizzano per un deficit nel feedback negativo esercitato dalla T3 a livello centrale, assente nel caso del TSHoma e ridotto nel caso della RTH $\beta$  a causa di mutazioni del recettore  $\beta$ . Inoltre, anche nel caso della RTH $\beta$  possono insorgere segni e sintomi di ipertiroidismo, poiché la T3 prodotta in eccesso è libera di agire sui recettori  $\alpha$ , espressi soprattutto a livello cardiaco e cerebrale. La diagnosi differenziale tra le due forme non è immediata e richiede un approccio multimodale che comprende un'accurata anamnesi familiare, la determinazione degli indici indiretti di ipertiroidismo, l'esecuzione di imaging sellare e dei test dinamici di soppressione con T3 (i soggetti sani ed i pazienti con RTH $\beta$  sopprimono adeguatamente il TSH, mentre il TSH si mantiene stabile nei pazienti con TSHoma) e stimolo con TRH (rispetto ai pazienti con TSHoma, i soggetti sani ed i pazienti con RTH $\beta$  mostrano in genere un aumento del TSH più spiccato, con TSHpicco/TSHbase solitamente  $>5,2$  nella RTH $\beta$ ). Qualora ci si orienti verso una RTH $\beta$ , la conferma diagnostica richiede poi l'indagine genetica.

Nel caso di Cristina, la normalità degli indici indiretti di ipertiroidismo come l'SHBG, l'adeguata risposta ad entrambi i test dinamici e l'andamento del profilo tiroideo nei familiari di primo grado escludono il sospetto che Cristina abbia un TSHoma nonostante sia portatrice di un microadenoma ipofisario: va infatti ricordato che il 10% dei soggetti normali e fino al 20% dei pazienti con RTH $\beta$  può mostrare espansi ipofisari [Risposta 4 errata].

Inaspettatamente, l'indagine genetica ha reso poco probabile anche il sospetto di RTH $\beta$ , rilevando un recettore degli ormoni tiroidei  $\beta$  wild type. Inoltre sebbene molti soggetti con RTH-beta presentino gozzo e tachicardia, una variabilità di segni di ipo- oltre che di ipertiroidismo ed un aumento anche delle concentrazioni di fT3 sono più tipici [Risposta 3 errata].

Tuttavia, tra gli altri geni analizzati in quanto coinvolti nel trasporto, metabolismo ed azione degli ormoni tiroidei è stata evidenziata la presenza dell'alterazione c.725G>A, p.(Arg242His) in eterozigosi a livello dell'esone 7 del gene ALB, codificante per l'albumina. Questa mutazione causa la condizione di ipertiroxinemia disalbuminemia familiare (FDH), che costituisce la causa genetica più frequente di ipertiroxinemia isolata in soggetti eutiroidei, con una prevalenza nella popolazione caucasica di 1:10.000, ma maggiore in altre etnie, ed un'eredità autosomica dominante. Si tratta a tutti gli effetti

di un'alterazione laboratoristica, dovuta ad un'aumentata affinità dell'albumina mutata sia per gli ormoni tiroidei sia per i loro analoghi marcati utilizzati nei saggi immunometrici competitivi di comune impiego: ciò si traduce in vitro in un falso aumento di fT4 (FDH-T4), (e molto più raramente anche dell'fT3, FDH-T3) e in vivo in un aumento della T4 totale circolante, ma non della sua effettiva quota libera per cui il soggetto è a tutti gli effetti eutiroideo. L'interferenza nei diversi immunodosaggi è variabile e se misurate con particolari tecniche come dopo ultrafiltrazione o con dialisi all'equilibrio le concentrazioni di ormoni tiroidei liberi risulterebbero normali. Nell'ambito della diagnostica differenziale, le più recenti linee guida sui disordini genetici della funzione tiroidea sottolineano la necessità di escludere in primis le interferenze di laboratorio che possano causare falsi aumenti di fT4 e/o fT3: anticorpi anti-T4/T3, anticorpi eterofili, utilizzo di farmaci quali biotina, amiodarone oppure salicilati, eparina e furosemide, che in vitro inducono displacement delle frazioni libere dalle proteine di trasporto (albumina, TBG, transtiretina) ed anomalie di queste ultime. Nel caso di Cristina, l'anamnesi farmacologica muta aveva permesso di escludere gran parte delle alterazioni analitiche e la testistica non è risultata sufficiente a formulare una diagnosi corretta, cui si è giunti solo con l'esecuzione dell'indagine genetica. In contesti come questo, il sospetto clinico diventa fondamentale e conoscere anche le diagnosi differenziali più rare ci consente di impostare il più adeguato iter diagnostico evitando qualsiasi inganno ed inutili e dannose terapie.

## Bibliografia di riferimento

1. Persani L, Rodien P, Moran C, Visser WE, Groeneweg S, Peeters R, Refetoff S, Gurnell M, Beck-Peccoz P, Chatterjee K. "2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action" *Eur Thyroid J*. 2024 Aug 3;13(4):e240125. doi: 10.1530/ETJ-24-0125.
2. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. "Interferences with thyroid function immunoassays: Clinical implications and detection algorithm" *Endocrine Reviews* 2018; 39:830-850. doi: 10.1210/er.2018-00119
3. Dieu X, Bouzamondo N, Briet C, Illouz F, Moal V et al. "Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: an underdiagnosed entity." *J Clin Med* 2020;9:2105; doi:10.3390/jcm9072105
4. Colombo P, Ariano S, Lania A. Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei: dalla genetica alla gestione clinica. *L'Endocrinologo* 2021; 22:113-118
5. Campi I, Covelli D, Moran C, Fugazzola L, Cacciatore C, Orlandi F, Gallone G, Chatterjee K, Beck-Peccoz P, Persani L. "The Differential Diagnosis of Discrepant Thyroid Function Tests: Insistent Pitfalls and Updated Flow-Chart Based on a Long-Standing Experience". *Front. Endocrinol.* 2020;11:432. doi: 10.3389/fendo.2020.004322013
6. Persani L, Lania A, Beck-Peccoz P. "Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas". 2025 Jul 3. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905212.
7. Burch HB. "Drug Effects on the Thyroid". *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214. PMID: 31433922

**AUTORI**

Nairus Aboud<sup>1</sup> (n.aboud@pm.univpm.it)

Marianna Martino<sup>1</sup> (marianna.martino@ospedaliriuniti.marche.it)

<sup>1</sup>Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo A.O.U. delle Marche, Ancona

**PROPONENTE**

Marianna Martino

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo A.O.U. delle Marche, Ancona

marianna.martino@ospedaliriuniti.marche.it

---

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore. È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale