



Istruzioni per l'uso 3

I test dinamici: utilità e pitfalls



Roma,
7-9 novembre 2014

Il punto di vista del clinico

Danuta Teresa Wolosinska

UOC di Endocrinologia
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea
ROMA
dwolosinska@ospedalesantandrea.it

Il punto di vista del laboratorista

Marco Caputo

Ospedale G. Fracastoro
Azienda USL 20 VERONA
marco.caputo@ulss20.verona.it

CONFLITTI DI INTERESSE: NESSUNO

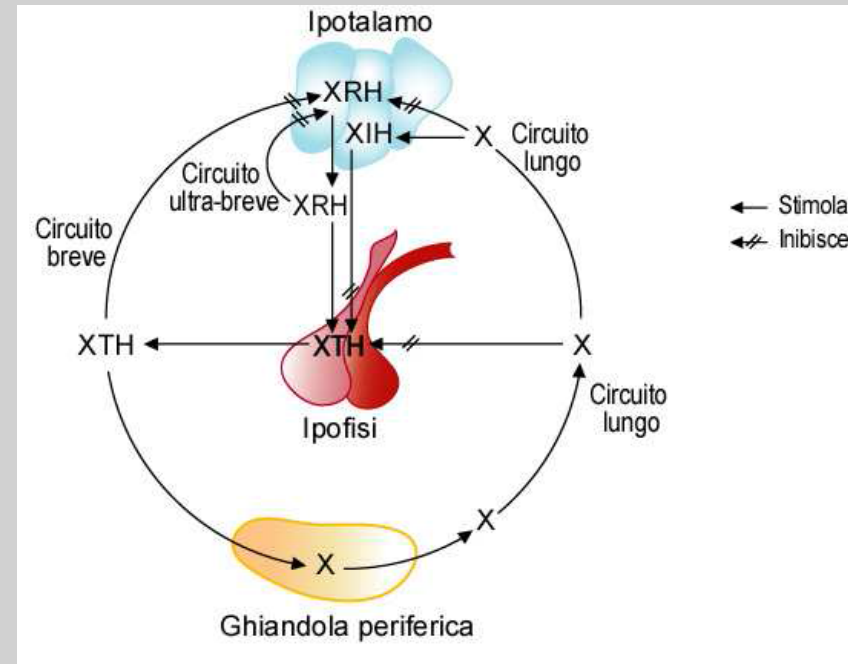
I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014

- **Patologia da iperfunzione:**
test di inibizione
- **Patologia da ipofunzione:**
test di stimolo
 - determinare la funzione se valori ormonali basali non sono diagnostici
 - distinguere l'insufficienza primitiva da quella secondaria
 - determinare riserva endocrina della ghiandola bersaglio





I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014

- Nella pratica clinica, per alcune patologie, vengono utilizzati sempre meno grazie allo sviluppo di tecniche ultrasensibili di dosaggio degli ormoni
- Utili nella conferma del sospetto clinico
- Limiti: età
malattie coesistenti
interferenze farmacologiche
disturbi psichiatrici

I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico

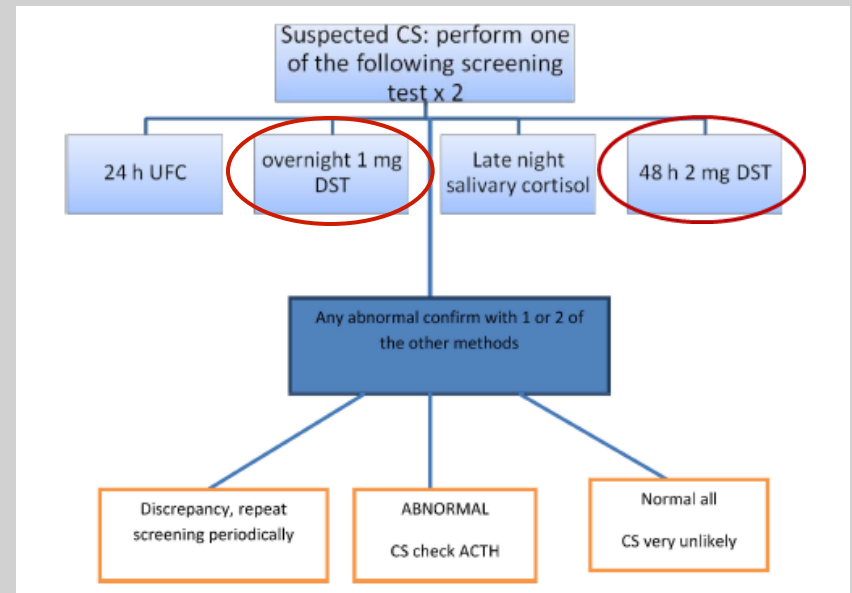


Roma,
7-9 novembre 2014



Sospetto clinico?

IPERCORTISOLISMO





Test di inibizione con Dex



Roma,
7-9 novembre 2014

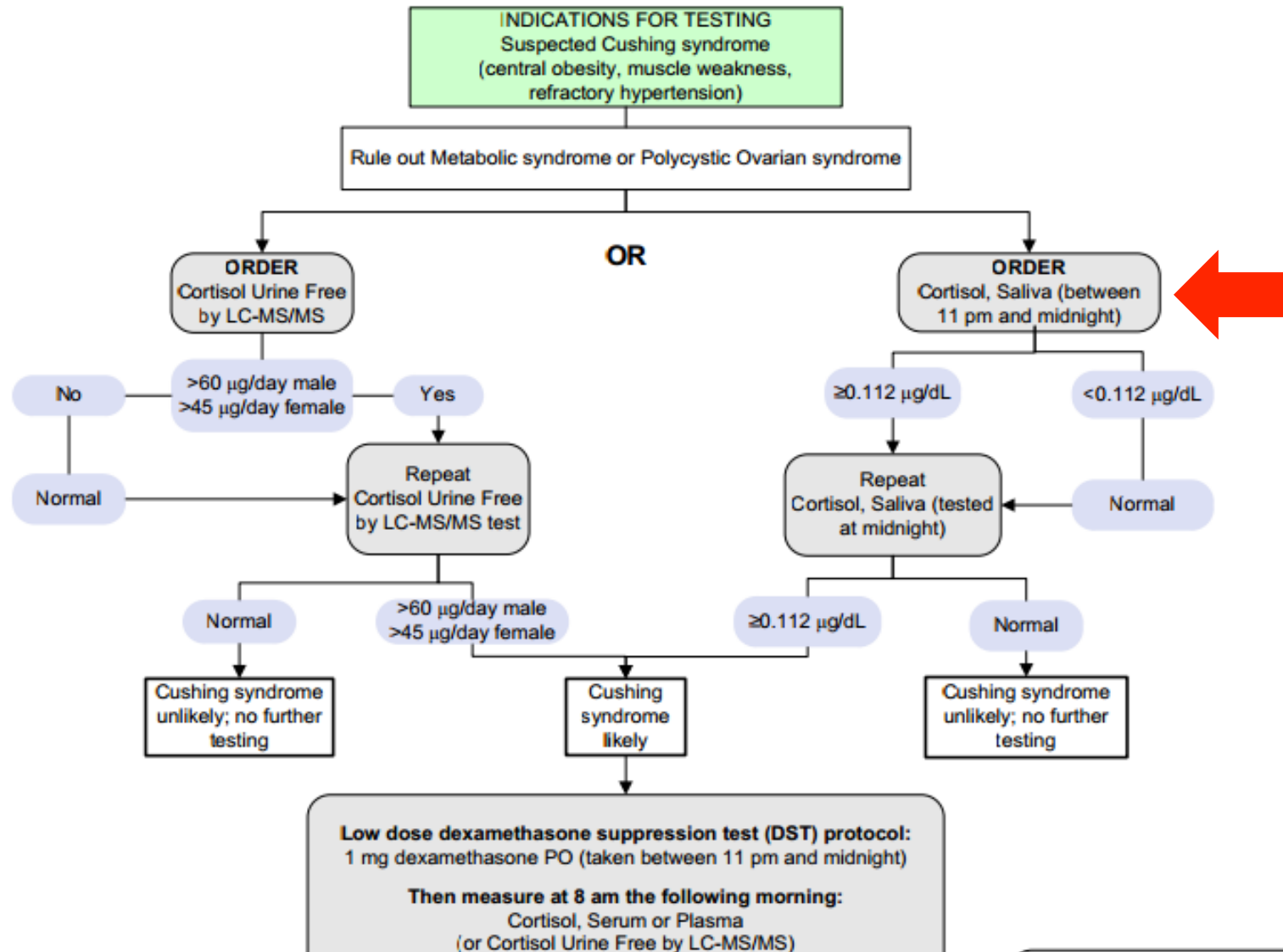
	Nugent 1 mg overnight	Liddle I Basse dosi	Liddle II Alte dosi
Indicazione	Test di screening per ipercortisolismo	Test di conferma di ipercortisolismo	Diagnosi differenziale tra malattia di Cushing e ipercortisolismo da ACTH ectopico
Preparazione	2 cps di Desametasone da 0.5 mg	8 cps di Desametasone da 0.5 mg.	16 cps di Desametasone da 0.5 mg
Esecuzione	Somministrazione 2 cps da 0.5 mg di Desametasone tra le 23-24. Prelievo venoso per cortisolemia: fra le ore 8 e 9 del mattino successivo.	Somministrazione di 1 cp di Desametasone da 0.5 mg ogni 6 ore per 48 ore Prelievo dopo 2-6 ore dalla somministrazione dell' ultima compressa.	Somministrare 16 cps da 0.5 mg di Desametasone fra le h 23 e 24. Prelievo per cortisolemia (singolo) alle h 8 della mattina prima e di quella dopo la somministrazione delle compresse.
Interpretazione	< 1.8 mcg/dl (50 mmol/l): negativo > 5 mcg/dl (138 mmol/l): positivo 1.8-5 mcg/dl: zona grigia	< 1.8 mcg/dl (50 mmol/l): negativo > 5 mcg/dl (138 mmol/l): positivo 1.8-5 mcg/dl: zona grigia	Diminuzione della cortisolemia < 50% del dosaggio prima del test : ipercortisolismo ectopico >50% ipercortisolismo ipofisario
Note	È un test di semplice esecuzione, poco costoso, che può essere eseguito in ambulatorio Controllo glicemia nel paziente diabetico e potassiemia nel paziente iperteso per Liddle I e II		

PITFALLS



- trattamento con fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della clearance del farmaco, che determina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di desametasone);
- trattamento estrogenico orale nel 50% dei casi (per aumento di CBG);
- pseudo-Cushing (stress, anoressia nervosa, depressione, denutrizione, alcolismo, IRC).

I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 6 settimane.





Cortisolo salivare



Roma,
7-9 novembre 2014

- **Quando**
 - Almeno 1 h dopo un pasto
 - Almeno 12 h dopo aver bevuto alcolici
 - Mai dopo aver appena lavato i denti
 - Mai dopo operazioni che inducano sanguinamento gengivale.
- Lavare accuratamente la bocca 10' prima della raccolta del campione
- Ora raccomandata per la raccolta: **23:00 - 1:00**

- **Campione**
 - Saliva. Il tampone deve essere completamente saturato.
- **Preparazione del campione**
 - Trasferire il tampone saturato in contenitore vuoto (senza conservanti) Salivette®.
- **Temperatura trasporto/conservazione**
 - Refrigerata.
- **Non idoneità**
 - Campioni non in Salivette®.
 - Preservante Sodio azide.
 - Campioni con $<3.5 \text{ pH} >9.0$.
 - Campioni contaminati da sangue, cibo, muco.

I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014

- Donna, 47 anni
- Sottoposta 7 mesi fa ad asportazione per via transfenoidale di macroadenoma PRL secernente
- Trattata per 3 mesi con Cortone Acetato 25 mg 1 cp/die
- Da 1 mese lamenta marcata astenia
- Cortisolo plasmatico ore 8: 9 mcg/dl





Test di stimolo con ACTH



Roma,
7-9 novembre 2014

	ACTH 1 mcg (basse dosi)	ACTH 250 mcg (alte dosi)
Indicazione	Diagnosi di iposurrenalismo	Diagnosi di iposurrenalismo
Preparazione	ACTH (Synachten) 1 µg (da ricavare dalla confezione commerciale da 250 µg in 1 mL)	ACTH (Synachten) 250 µg
Esecuzione	Diluire 1 fiala di Synachten da 250 µg in 250 mL di soluzione fisiologica e mescolare accuratamente: 1 mL di questa soluzione diluita contiene 1 µg di ACTH, che è la quantità da iniettare. Dopo il prelievo basale, iniezione in bolo ev della soluzione contenente ACTH, seguita da prelievi a 30 e 60 minuti	Dopo il prelievo basale, iniezione in bolo ev di 250 mcg di cosintropina (Synacten), oppure somministrazione im, con valutazione dei livelli di cortisolo plasmatico ai tempi 0, 30 e 60
Interpretazione	Iposurrenalismo: picco cortisolemia < 18-22 µg/dL.	Iposurrenalismo: picco cortisolemia < 18-22 µg/dL (< 16 µg/dL se ACTH somministrato per via im)
Note	test semplice, senza controindicazioni, ripetibile nel tempo.	

PITFALLS



- Mancata sospensione (24 ore) della terapia sostitutiva
- Esecuzione del test nel pomeriggio
- Esecuzione del test prima di 1-3 mesi dopo precedente intervento chirurgico su lesioni ipotalamo-ipofisarie
- Preparazione errata per il test a basse dosi

250 mcg: livelli sovrafisiologici

Rischia di non identificare casi di deficit di ACTH parziali o moderati

Quando l'insufficienza surrenalica è di recente insorgenza le ghiandole surrenali possono non essere ancora atrofiche e pertanto sono in grado di rispondere allo stimolo con ACTH in maniera normale



Test di stimolo: ACTH 250 mcg

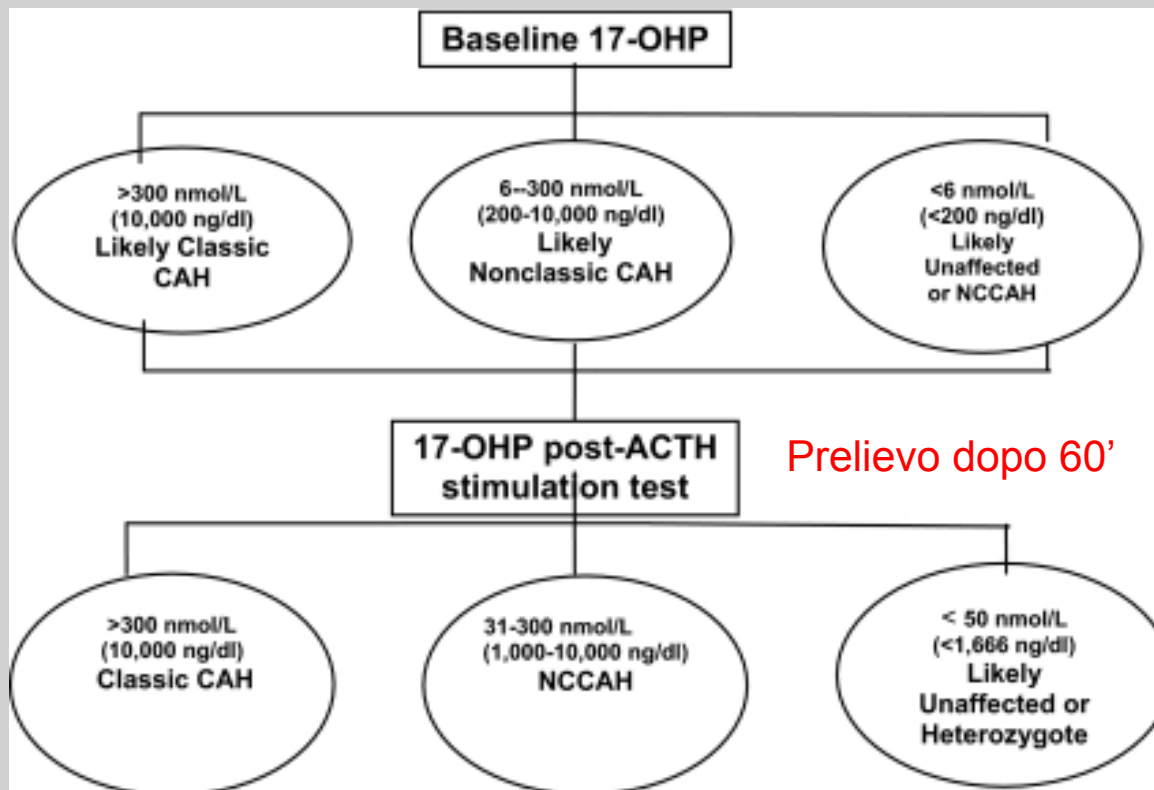


Roma,
7-9 novembre 2014

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

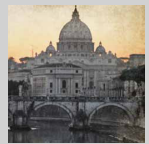
Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



Speiser et al 2010 JCEM



DD ipercortisolismo ACTH dipendente



Roma,
7-9 novembre 2014

	CRH	DDAVP
Indicazione	DD tra ipercortisolismo ipofisario e quello ectopico	DD tra ipercortisolismo ipofisario e quello ectopico
Preparazione	CRH 1 µg/kg oppure 100 µg.	DDAVP (Minirin) 1 fl ev da 10 µg
Esecuzione	Dopo due prelievi basali per ACTH e cortisolo (tempi -15' e 0), iniezione endovenosa di CRH, seguita da prelievi ai tempi 15', 30', 45', 60', 90', 120'.	Dopo due prelievi basali per cortisolo e ACTH, ai tempi -15' e 0, iniezione endovenosa di DDAVP, seguita da prelievi ai tempi +15', +30', +45', +60', +90'.
Interpretazione	<u>Malattia di Cushing:</u> - Cortisolo: ↑ > 20% rispetto al basale dopo 30-45'; - ACTH: ↑ > 50% rispetto al basale dopo 15-30'. <u>Ipercortisolismo ectopico:</u> - aumento inferiore di cortisolo e ACTH. <u>Ipocorticosurrenalismo secondario:</u> - risposta ridotta di ACTH e cortisolo. <u>Ipocorticosurrenalismo terziario:</u> - risposta esagerata e prolungata dell'ACTH, risposta subnormale del cortisolo	<u>Malattia di Cushing:</u> - Cortisolo: ↑ > 20% rispetto al basale; - ACTH: ↑ > 35% rispetto al basale. Bisogna considerare la possibilità di una risposta negativa nel 25%. <u>Ipercortisolismo ectopico:</u> - aumento di cortisolemia e ACTH inferiore.
Note	Test molto costoso	Meno sensibile e specifico rispetto al CRH

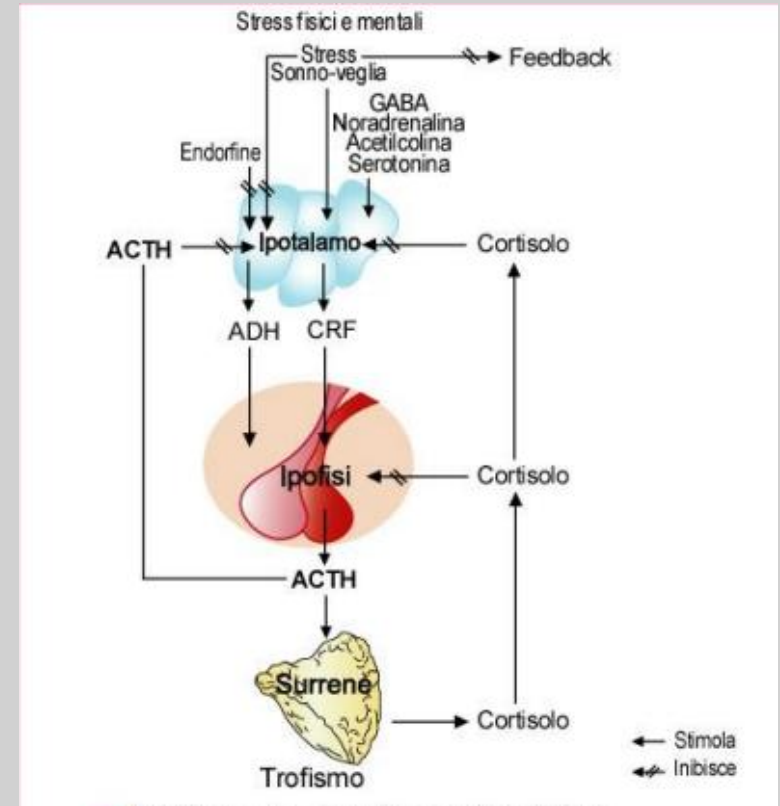


Asse ipotalamo-ipofisi-surrene



Roma,
7-9 novembre 2014

- Test di soppressione
 - Test Nugent
 - Test a basse dosi (Liddle I)
 - Test ad alte dosi (Liddle II)
- Test di stimolo
 - ACTH test a basse dosi 1 μg
 - ACTH test ad alte dosi 250 μg
- Test per diagnosi differenziale ipercortisolismo ACTH-dipendente
 - Test CRH
 - Test alla Desmopressina





I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014

- Uomo, 38 anni
- Ipertensione arteriosa diagnosticata 1 anno fa in terapia con calcioantagonisti con scarso controllo
- Familiarità negativa per ipertensione arteriosa e malattie CV
- Lamenta astenia, debolezza muscolare e cefalea
- Esami ematochimici nella norma ad eccezione dell'ipokaliemia (K 3.2 mmol/l)
- Rapporto Aldo/PRA 48



Test di inibizione: carico salino



Roma,
7-9 novembre 2014

Carico salino	
Indicazione	Diagnosi di iperaldosteronismo primitivo in pz con esami di primo livello suggestivi di iperaldosteronismo primario: rapporto Aldosterone (ng/dL)/ Attività Reninica Plasmatica (ng/mL/h) 30-50.
Preparazione	Soluzione salina isotonica (0.9%) 2 l
Esecuzione	Infondere 2 litri di soluzione salina isotonica (0.9%) in 4 ore (velocità di infusione: 500 mL/h). Al termine dell' infusione, effettuare un prelievo per aldosterone
Interpretazione	Aldosterone al termine dell' infusione: > 10 ng/dl: iperaldosteronismo primitivo < 5 ng/dl: test negativo 5-10 ng/dl: “zona grigia” Iperplasia surrenalica bilaterale?
Note	Controindicazioni: ipertensione arteriosa non controllata, scompenso cardiaco, IRC

PITFALLS



- Mancata sospensione dei farmaci interferenti sulla secrezione di aldosterone (diuretici, β -bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettoriali dell' aldosterone)
- Mancata correzione dell' eventuale ipopotassiemia
- Compenso pressorio non adeguato (usando α -bloccanti e calcio-antagonisti)
- Apporto sodico dietetico ristretto

I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 2-3 settimane o 6 settimane per gli agonisti del recettore dell'aldosterone.



Dosaggio CLIA: prestazioni analitiche



Roma,
7-9 novembre 2014

System	Precision WA (CV%)	Precision BA (CV%)	Sensitivity (FS)	Author (year)
Aldosterone (PAC)				
Manual RIA	3.5-6.4	3.6-10.4	2.0-3.0 ng/dL	Schirpenbach, 2006
Nichols Advantage	2.9-14.0	4.9-18.6	3.5 ng/dL	Diederich, 2007
DiaSorin Liaison	2.4-4.8	4-4-10.4	3.0 ng/dL	Package insert
IDS iSYS	1.8-9.0	1.9-9.2	3.7 ng/dL	Manolopoulou, 2012 Fortunato, 2012

- Raccolta urine 24h; (**UACR**)
- Presenza metaboliti; (**estrazione o TANDEM MS/GC**);
- NO in :
 - Ipertensione severa non controllata
 - Ipopotassiemia
 - Aritmie
 - Insufficienza renale
 - Scompenso cardiaco

I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014



1.0 Diagnosis

1.1 We recommend measurement of IGF-1

1.5 In patients with elevated or equivocal serum IGF-1 levels, we recommend confirmation of the diagnosis by finding lack of suppression of GH during an oral glucose load.

Postoperative testing

4.6 We suggest measuring an IGF-1 level and a random GH at 12 weeks or later.

We also suggest measuring a nadir GH level after a glucose load

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass



Test di inibizione: OGTT



Roma,
7-9 novembre 2014

OGTT per GH

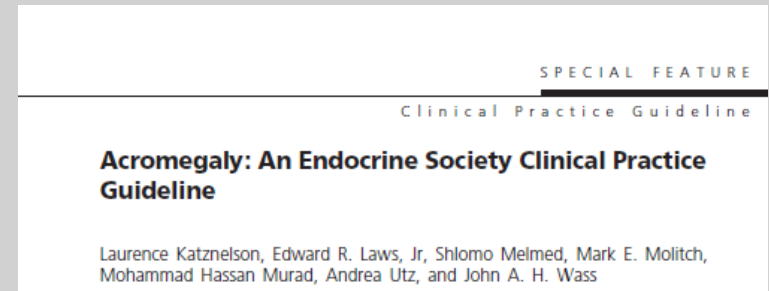
Indicazione	Diagnosi e follow up di gigantismo/acromegalia
Preparazione	75 g di glucosio
Esecuzione	dopo il prelievo basale, somministrazione di glucosio per os (in 5-10 minuti), seguita da prelievi per glicemia, (insulinemia) e GH ai tempi: +30', +60', +90', +120'
Interpretazione	-Paziente alla prima valutazione: GH < 0.4 µg/L esclude la diagnosi. -Paziente post-chirurgico: • GH < 0.4 µg/L: guarigione; • GH 0.4-1 µg/L: da valutare in relazione a livelli di IGF-I, risonanza magnetica sellare e follow-up; • GH > 1 µg/L: persistenza di attività di malattia.
Note	Controindicazioni: diabete mellito

- **Remarks**

A nadir serum **GH 0.4 g/L** after an oral glucose load has been considered for establishing the diagnosis.

However, although current **GH assays have improved sensitivity**, many assays do not have sufficient accuracy at GH levels < 1 g/L, and we suggest that a cutoff **GH < 1 g/L** after the glucose load **is sufficient for excluding the diagnosis**.

It is important to measure glucose levels before and after an oral glucose load to verify that hyperglycemia has been achieved.



PITFALLS



- Falsi positivi (mancata soppressione):
 - Diabete mellito
 - Cirrosi epatica
 - Malnutrizione/obesità
 - Anoressia nervosa
 - Uremia
 - Depressione

I test dinamici: utilità e pitfalls

Il punto di vista del clinico



Roma,
7-9 novembre 2014

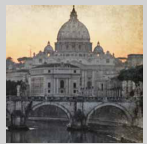
- Donna, 47 anni
- Sottoposta 7 mesi fa ad asportazione per via transfenoidale di macroadenoma PRL secernente
- Trattata per 3 mesi con Cortone Acetato 25 mg 1 cp/die
- Da 1 mese lamenta marcata astenia



Insufficienza surrenalica?
Deficit di GH?



Test di stimolo: ITT

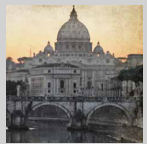


Roma,
7-9 novembre 2014

ITT	
Indicazione	Diagnosi di ipostaturismo, ipopituitarismo (congenito e acquisito), deficit di GH nell'adulto, iposurrenalismo secondario
Preparazione	Dose di insulina: 0.1-0.25 U/kg peso corporeo. È necessario somministrare -dose minore (0.05 U/kg) in: ipopituitarismo. -dose maggiore (0.15-0.25 U/kg) in: obesità (BMI > 30), diabete mellito, acromegalia (solo per valutare la riserva secretoria di cortisolo)
Esecuzione	dopo prelievo basale per GH e/o cortisolo, si somministra insulina ev e si eseguono prelievi dopo 30, 45, 60, e 90 minuti
Interpretazione	-risultati attendibili solo se glicemia < 35-45 mg/dL. <u>Nel soggetto normale:</u> picco GH > 10 µg/L picco cortisolo > 18-22 µg/dL <u>In età adulta:</u> iposurrenalismo: picco di cortisolo < 18 µg/dL deficit grave di GH: picco < 3 µg/L
Note	Controindicazioni: epilessia, cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari Monitoraggio costante del paziente E' da considerarsi superato per la pericolosità



Test di stimolo: GHRH+Arginina



Roma,
7-9 novembre 2014

GHRH + Arginina

Indicazione	diagnosi di ipostaturismo e di deficit di GH nell'adulto
Preparazione	→ Dose di arginina: 0.5 g/kg peso corporeo (fino a un massimo di 30 g). → Dose di GHRH: 1 µg/kg
Esecuzione	calcolare la dose di Arginina (se pesa più di 60 kg: dose fissa 30 g) e di GHRH. Al tempo 0' iniettare GHRH ev in bolo e iniziare l'infusione di Arginina, da completare in 30 min. Prelievi per GH dopo 45' e 60' dall'inizio del test (non necessario prelievo a 0').
Interpretazione	La risposta al test dipende dal valore di BMI del soggetto: - per BMI < 25 la risposta è deficitaria se GH < 11.5 µg/L - per BMI 25-30 se GH < 8 µg/L - per BMI > 30 se GH < 4.2 µg/L
Note	Deve essere eseguito solo dopo aver ottimizzato il trattamento sostitutivo delle altre carenze ormonali (tiroidea, surrenalica e steroidi sessuali). Controindicazioni: neoplasie attive, retinopatia diabetica, diabete mellito con scadente controllo metabolico.



Roma 24.06.14

AL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA
Ufficio pubblicazione leggi e decreti
Via Arenula –
00100 Roma

OGGETTO: Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 Luglio 2010

Con preghiera di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale si trasmette in duplice copia la determinazione alla nota 39.

Si ringrazia.

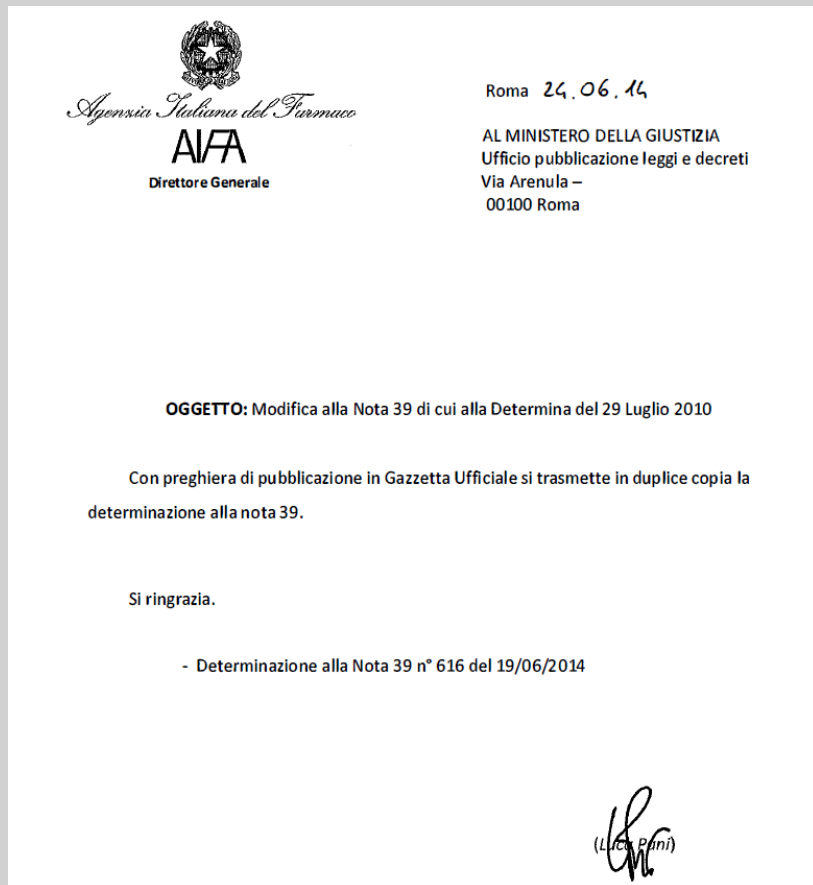
- Determinazione alla Nota 39 n° 616 del 19/06/2014


(Luca Pini)

Età adulta

E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti, con età > 25 anni, se presentano un picco di GH dopo:

- test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 mcg/L se BMI < 30 kg/m²
- test GHRH + arginina < 9 mcg/L se BMI < 30 kg/m²
- test GHRH + arginina < 4 mcg/L se BMI > 30 kg/m²



Età di transizione

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- 1) risposta di GH <6 mcg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
- 2) risposta di GH <19 mcg/L dopo test farmacologico con GHRH +arginina.

La terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni:

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la S. di Prader Willi.



Roma 24.06.14

AL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA
Ufficio pubblicazione leggi e decreti
Via Arenula –
00100 Roma

OGGETTO: Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 Luglio 2010

Con preghiera di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale si trasmette in duplice copia la determinazione alla nota 39.

Si ringrazia.

- Determinazione alla Nota 39 n° 616 del 19/06/2014



(Luca Pini)

Età evolutiva

Parametri clinico-auxologici:

- statura ≤ -3 DS
- statura ≤ -2 DS e vel di crescita/anno < -1 DS
- statura $< -1,5$ DS rispetto al target e vel di crescita ≤ -2 DS o ≤ -1 DS dopo 2 anni consecutivi
- malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisi all' es. neuroradiologico

ASSOCIATI A

Parametri di laboratorio:

- risposta di GH < 8 mcg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti
- risposta di GH < 20 mcg/L se GHRH + Arginina

PITFALLS



- Bambino:
 - pubertà ritardata
 - obesità
 - terapia cronica con CCS
 - carenza affettiva



ELSEVIER
SAUNDERS

Endocrinol Metab Clin N Am
36 (2007) 101–108

ENDOCRINOLOGY
AND METABOLISM
CLINICS
OF NORTH AMERICA

What Endocrinologists Should Know About Growth Hormone Measurements

Martin Bidlingmaier, MD^{a,*},
Christian J. Strasburger, MD^b

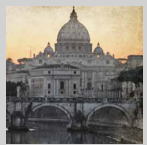
^a*Endocrine Research Laboratories, Medizinische Klinik–Innenstadt,
Ludwig-Maximilians University, Ziemssenstrasse 1, Munich 80336, Germany*

^b*Division of Clinical Endocrinology, Charité Universitätsmedizin, Mitte Charitéplatz 1,
Berlin 10117, Germany*

- Presente in circolo in **diverse forme molecolari**, non tutte riconosciute allo stesso modo da metodi diversi;
- **Interferenza** da proteine leganti (GHBP);
- Solo molecole GH con i siti 1 e 2 sono biologicamente attive perché in grado di interagire col recettore;
- Nuovo standard ricombinante adoperato;
universalmente (The international collaborative on GH assay standardization has recommended the sole use of the recombinant IRP of 22 kD GH 98/574;
- Accordo per unità di misura di massa: $\mu\text{g/L}$



Metodi in commercio

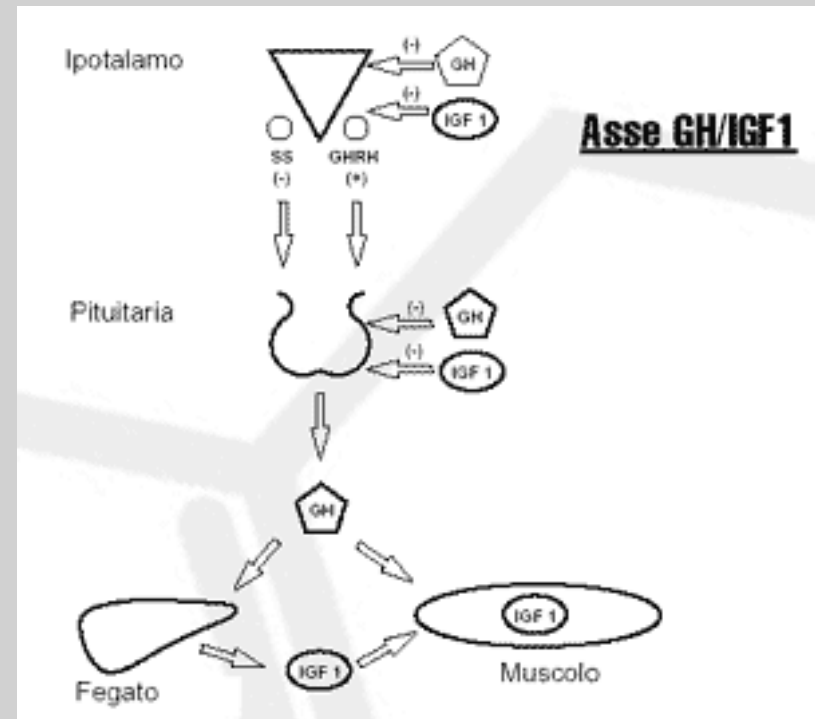


Roma,
7-9 novembre 2014

Manufacturer	Name	Assay principle	Calibration	Isoform specificity	Recommended sample material
Siemens	Immulite 2000/ 2500 hGH	Automated immunometric assay (mAb + pAb), chemiluminescence	98/574/ 80/505	Not provided	Serum
DiaSorin	Liaison hGH	Automated immunometric assay (mAb + pAb), chemiluminescence	98/574	Not provided	Serum
Beckmann- Coulter	Access ultrasensitive hGH	Automated immunometric assay (pAb + mAb), chemiluminescence	98/574/ 80/505	20 kD < 4%	Serum
IDS	iSys hGH	Automated immunometric assay (mAb + mAb), chemiluminescence	98/574	20 kD < 2%	Serum, plasma (heparin, citrate)
Perkin-Elmer (Wallac)	DELFI hGH	Immunometric assay (mAb + mAb), time-resolved fluorescence	80/505	22 kD specific	Serum, plasma (heparin)
BioSource	hGH IRMA	Immunometric assay (mAb + mAb), radioactive	98/574	Not provided	Serum, plasma (heparin, EDTA)
Adaltis	hGH Bridge	Immunometric assay, radioactive	80/505/ 88/624	Not provided	Serum
CisBio	hGH-RIACT	Immunometric assay (mAb + mAb), radioactive	98/574	20 kD < 5%	Serum
DSL	DSL-10-1900 ACTIVE hGH ELISA	Immunometric assay, enzyme linked	80/505/ 88/624	Not provided	Serum

- Stabile dopo prelievo (24h t. a.);
- Specificare il metodo utilizzato;
- Ai fini di decisioni diagnostiche applicare esclusivamente soglie specifiche per il metodo utilizzato.

- Test di soppressione
→ OGTT (75 g glucosio)
- Test di stimolo
→ GHRH+arginina
→ ITT (insulin tolerance test)



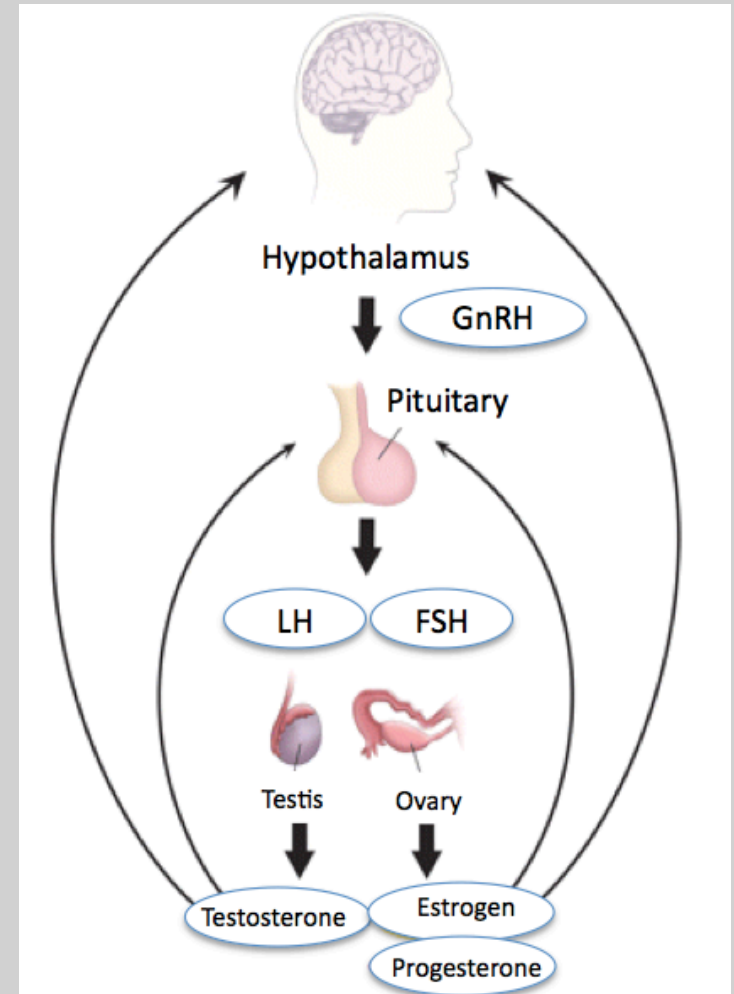


Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi



Roma,
7-9 novembre 2014

- Test di stimolo
- LHRH test o Buserelin





Test di stimolo: LHRH o analoghi



Roma,
7-9 novembre 2014

LHRH o Buserelin	
Indicazione	Valutazione della riserva ipofisaria delle gonadotropine e della risposta degli organi bersaglio (ovaio e/o testicolo). Diagnosi di pubertà precoce, amenorrea, ipogonadismo maschile
Preparazione	GnRH o LHRH 100 mcg e.v. Buserelin acetato 1 fl 0.1 mg.
Esecuzione	Prelievo per LH, FSH ai tempi 0-30-60-120 17 β -E2 e testosterone a 24 h
Interpretazione	<u>Soggetto normale prepubere</u>: LH/FSH < 0.7 F e < 1 M. <u>Soggetto normale</u>: prevalente risposta di LH (a 120' arriva a 8-10 volte rispetto al basale e a 24 ore a 5 volte rispetto al basale) rispetto ad FSH (a 120' arriva a 4 volte rispetto al basale e a 24 ore a 3 volte rispetto al basale), con LH/FSH di circa 2.5. <u>Attivazione puberale</u>: LH/FSH > 0.7 F e > 1 M. La risposta di LH al test distingue la pubertà precoce vera da quella gonadotropino-indipendente (in cui non si ottiene risposta). La risposta di FSH non distingue le 2 categorie. <u>Ipogonadismo ipogonadotropo</u>: mancata o ridotta risposta di LH e FSH; prevalente risposta di FSH.

PITFALLS



- Farmaci (steroidi sessuali, clomifene, cortisonici, barbiturici, inibitori monoaminossidasi)

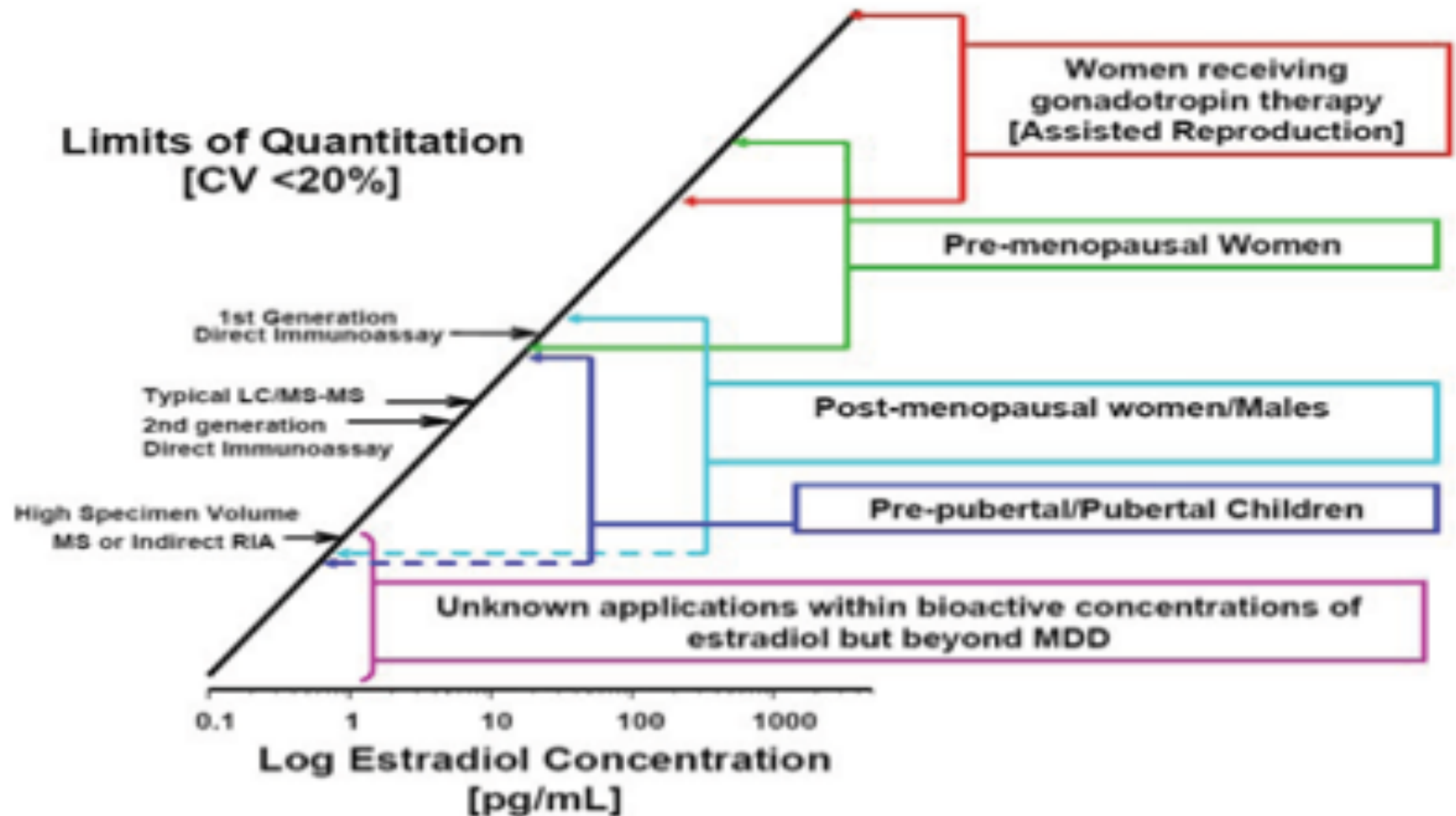
È importante tenere presente che:

- metodi diversi possono dare, **anche oggi**, valori diversi di oltre il 50% **anche** quando calibrati con lo stesso materiale di riferimento.

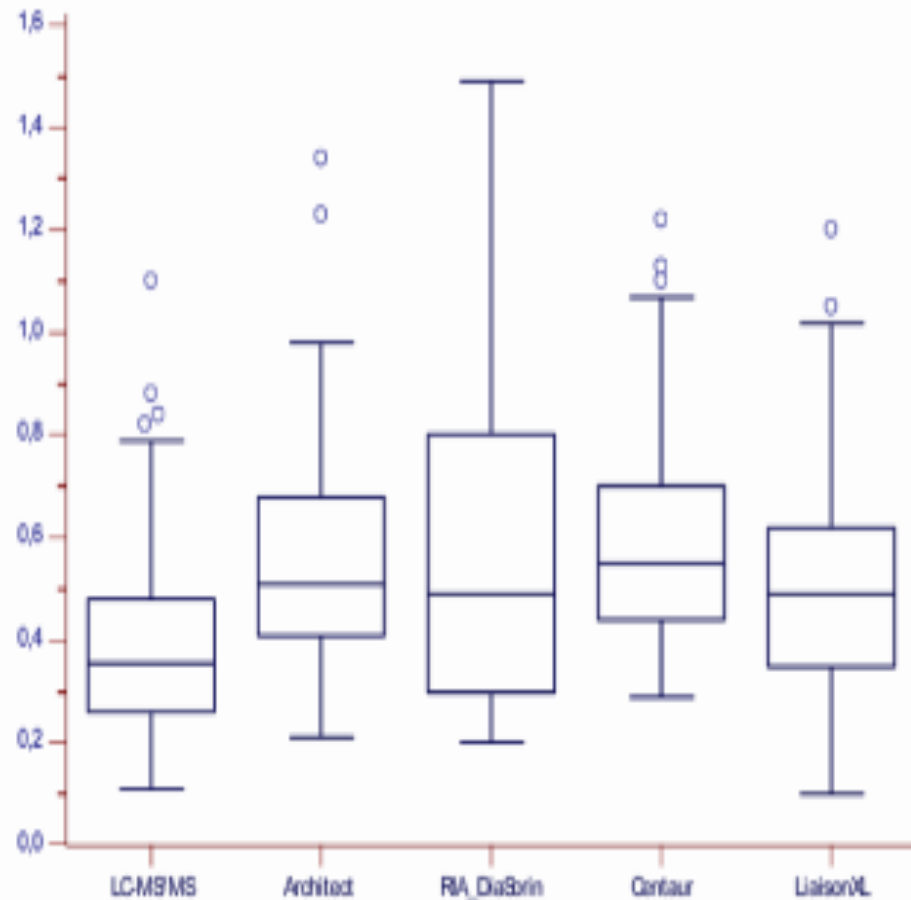
Complicazione ulteriore:

- la variazione della composizione delle isoforme, non solo nel corso della vita, ma anche nel corso del ciclo mestruale, che influenza la loro riconoscibilità da parte dei diversi Ab.

Analytical Sensitivity of Estradiol Assays



RISULTATI



	N	Mean	95% CI
LC-MS/MS	70	0,401	0,356 - 0,446
Architect	70	0,558	0,507 - 0,609
RIA_DiaSorin	70	0,583	0,499 - 0,666
Centaur	70	0,584	0,536 - 0,633
LiaisonXL	70	0,519	0,463 - 0,575



Tiroide: cellule C parafollicolari



Roma,
7-9 novembre 2014

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS,
ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI, AND EUROPEAN THYROID
ASSOCIATION MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR
THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES



- Measurement of basal serum calcitonin level may be a useful test in the initial evaluation of thyroid nodules
- If calcitonin level is increased, the test should be repeated and, if confirmed in the absence of modifiers, a pentagastrin or calcium-stimulation test will increase the diagnostic accuracy

THYROID
Volume 19, Number 11, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2009.0110

ORIGINAL STUDIES, REVIEWS,
AND SCHOLARLY DIALOG
THYROID CANCER AND NODULES

Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce
on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

David S. Cooper, M.D.¹ (Chair)*, Gerard M. Doherty, M.D.,² Bryan R. Haugen, M.D.,³
Richard T. Kloos, M.D.,⁴ Stephanie L. Lee, M.D., Ph.D.,⁵ Susan J. Mandel, M.D., M.P.H.,⁶
Ernest L. Mazzaferri, M.D.,⁷ Bryan McIver, M.D., Ph.D.,⁸ Furio Pacini, M.D.,⁹ Martin Schlumberger, M.D.,¹⁰
Steven I. Sherman, M.D.,¹¹ David L. Steward, M.D.,¹² and R. Michael Tuttle, M.D.¹³

The panel cannot recommend
either for or against the routine
measurement of serum
calcitonin .



Carcinoma midollare della tiroide



Roma,
7-9 novembre 2014

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

Richard T. Kloos (Chair),¹ Charis Eng,² Douglas B. Evans,³ Gary L. Francis,⁴
Robert F. Gagel,⁵ Hossein Gharib,⁶ Jeffrey F. Moley,⁷ Furio Pacini,⁸ Matthew D. Ringel,⁹
Martin Schlumberger,¹⁰ and Samuel A. Wells Jr.¹¹

- RECOMMENDATION 52
- This Guideline defers the recommended approach to thyroid nodules, including FNA and serum Ct testing, to the ATA Guideline that addresses thyroid nodules.
- However, if obtained, a basal or stimulated* serum Ct level 100 pg/mL should be interpreted as suspicious for MTC and further evaluation and treatment should ensue



Test di stimolo con calcio gluconato



Roma,
7-9 novembre 2014

Calcio gluconato	
Indicazione	Diagnosi e follow up del carcinoma midollare della tiroide
Preparazione	dose da somministrare: 2,5 mg/Kg di Ca^{++} alla velocità di infusione di 10 mL/minuto (come calcio gluconato 10% di Ca^{++})
Esecuzione	Prelievo per CT ai tempi 0-2-5-15
Interpretazione	Picco CT < 30 pg/ml: normale 30-100 pg/ml: zona grigia >130 pg/ml (M), >95 pg/ml (F): patologico >1000 pg/ml altamente suggestivo di K midollare
Note	effetti collaterali: alterazioni del gusto, moderato <i>flushing</i> al volto e senso di calore transitorio, parestesie facciali (infrequenti)

PITFALLS

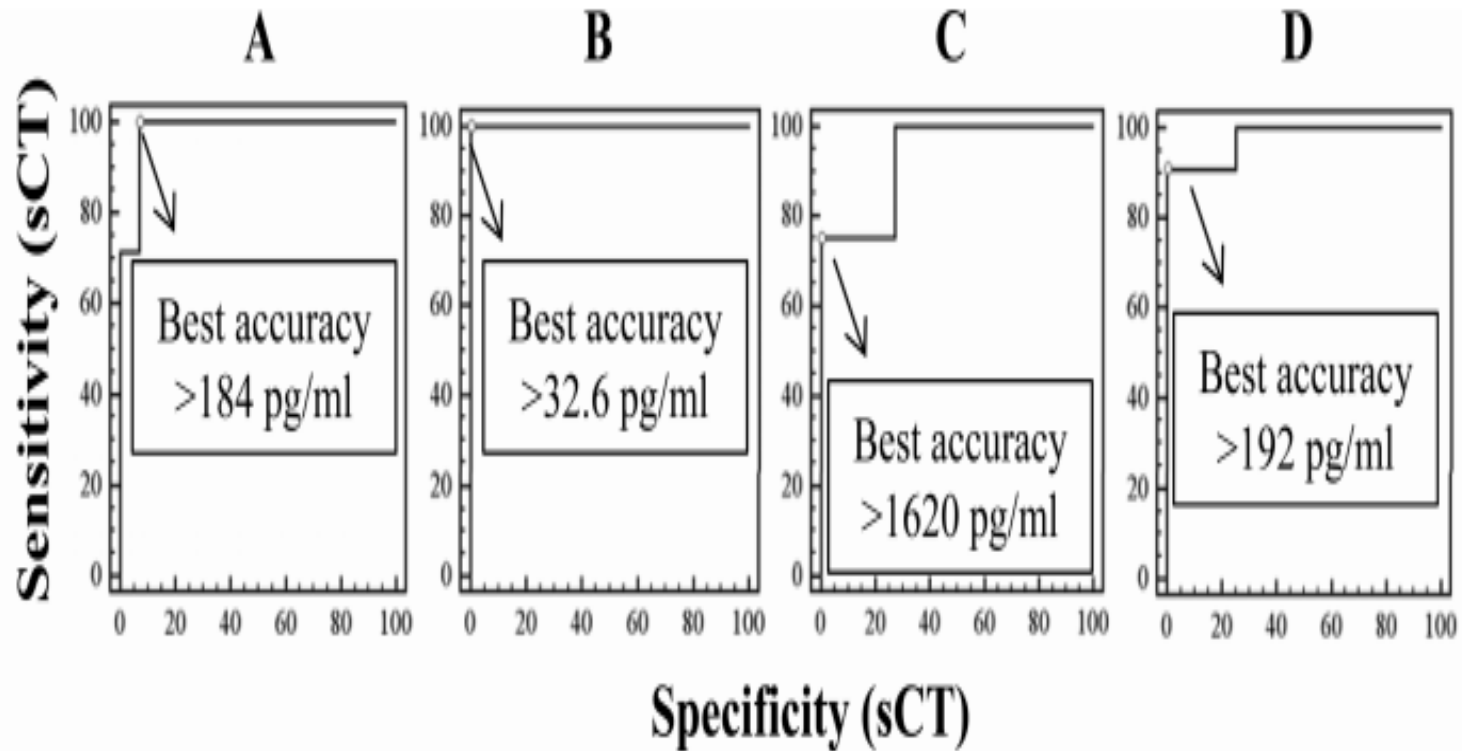


- Aumento aspecifico della calcitonina:
 - insufficienza renale cronica,
 - ipergastrinemia,
 - farmaci (Inibitori di pompa protonica, Glucocorticoidi, Beta-bloccanti, Glucagone)
 - tiroidite autoimmune

Calcitonin assays performances

Assay	Format	Sample volume	Pretreatment	Within-run CV	Between-run CV	Measuring range	LLD
Cis-bio	RIA	200µl	30 min 56°C	6.7% at 10.9 ng/L	5.2% at 21.1 ng/L	1.5 -1530 ng/L	1.5 ng/L
Diasorin	Automated chemi-luminescent	150µl	NO	2.5% at 25 ng/L 3.1% at 160 ng/L	5% at 25 ng/L 4.7% at 160 ng/L	1.0 - 2000 ng/L	4 ng/L
Siemens	Automated chemi-luminescent	200 µl	NO	3.4% at 29 ng/L 2.3% at 200 ng/L	4.2% at 29 ng/L 5.5% at 260 g/L	2.0 - 2000 ng/L	2 ng/L
IBL	ELISA	100 µl	NO	2.8% at 37 ng/L 2.4% at 260 ng/L	8.6% at 41 ng/L 6.3% at 167 ng/L	1.3 - 790 ng/L	1.3 ng/L
DSL	IRMA	150 µL	NO	2.4% at 27 ng/L 5.1% at 390 ng/L	9.0% at 24.3 ng/L 7.8% at 391 ng/L	5 - 500 ng/L	5 ng/L

- Instabile dopo prelievo : separare plasma/siero entro max 2 ore dal prelievo e congelare;
- Specificare SEMPRE il metodo utilizzato;
- Ai fini di decisioni diagnostiche applicare esclusivamente soglie specifiche per il metodo utilizzato.



Clin Chem Lab Med. 2013 Jul;51(7):1477-81. doi: 10.1515/cclm-2012-0610

Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules.

Giovanella L, Verburg FA, Imperiali M, et al

“ The addition of basal PCT measurement in patients with thyroid nodule(s) and increased CT may significantly improve accuracy of CT measurement without needing a PG stimulation test.”



Utility of Serum Procalcitonin for Screening and Risk Stratification of Medullary Thyroid Cancer

Andreas Machens, Kerstin Lorenz, and Henning Dralle

“ Serum PCT, having comparable diagnostic accuracy, has great potential to replace serum calcitonin as a new standard of care in the management of MTC because it does not need to be kept cool on ice or frozen and is easier to manage at the community level.

CT e PCT basali e dopo stimolo in pz con e senza MCT



Roma,
7-9 novembre 2014

Table 1. Patients with CT concentrations above the sex-dependent cutpoint (95th percentile reference interval limit) as a function of assay method and treatment with PPIs.^a

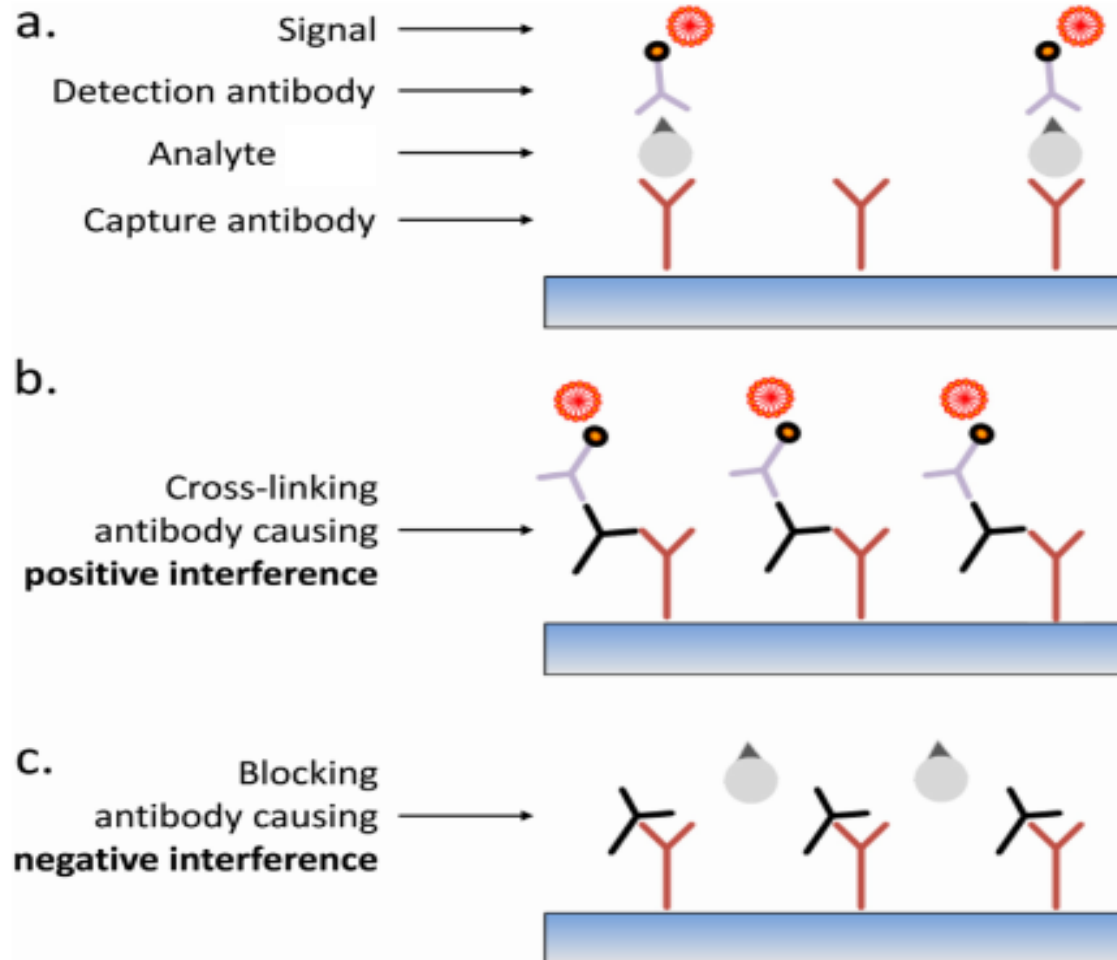
Patient groups	n	IL > cutpoint	LIA > cutpoint	IRMA > cutpoint	PCT > cutpoint 0.25 µg/L	PCT > cutpoint 0.5 µg/L
Thyroiditis	98	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
PPI	44	3 (6.8)	5 (11.4)	14 (31.8)	6 (13.6)	3 (6.8)
Non-PPI						
CKD ^b						
Dialysis						
Post-TX						
Summa						

...”PCT assessment may be helpful in the diagnostic work-up of increased CT concentrations in questionable clinical circumstances.»

^a Data are n (%). One sample of the thyroiditis group was excluded from the analysis, since the patient was diagnosed with MTC.

^b CKD, CKD stage 2–4; Dialysis, CDK stage 5; post-TX, after renal transplantation; n.m., not measured because of an insufficient sample volume.

^c Whole number of investigated samples, n = 377.





Wrap up



Roma,
7-9 novembre 2014



Metodi diversi danno risultati diversi

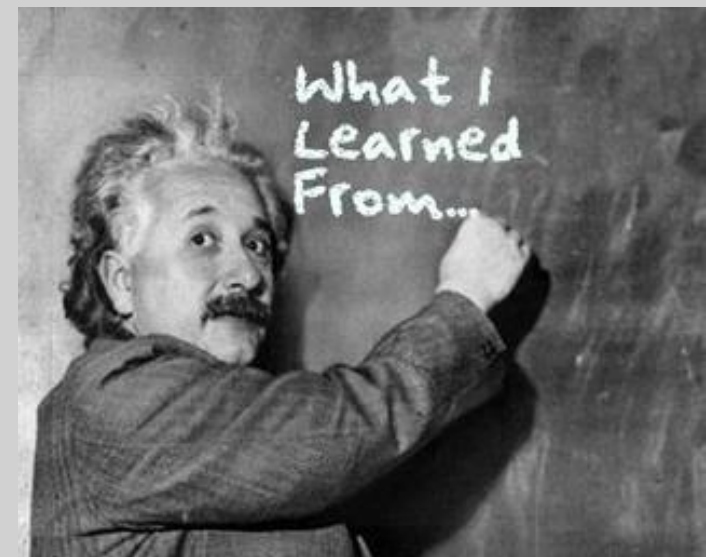


Attenzione alle condizioni pre-analitiche



Sensibilizzare il Laboratorio in caso di risultati «non attesi» prima del PANICO

- Evoluzione nel tempo dell'utilizzo dei test dinamici
- Sono utili nella conferma del sospetto clinico ed in alcuni casi alla rimborsabilità della terapia
- Attenzione ai pitfalls
- Futuro?





I test dinamici: utilità e pitfalls



Roma,
7-9 novembre 2014

