

DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI ANTI-RECETTORE DEL TSH: INDICAZIONI E UTILITÀ CLINICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli auto-anticorpi stimolanti il recettore del TSH (TsAb) giocano un ruolo chiave e ben noto nella patogenesi del morbo di Basedow. I metodi di dosaggio di 2° e 3° generazione hanno raggiunto sensibilità e specificità diagnostiche maggiori del 95%. Partendo da questo dato, un recente articolo ne riesamina significato e utilità nella pratica clinica.

Livelli di TsAb e tipo di terapia

In uno studio prospettico randomizzato su 131 pazienti con *follow-up* di 5 anni dopo l'inizio della terapia dell'ipertiroidismo, i livelli di TsAb sono:

- progressivamente diminuiti, con scomparsa nel 70-80% dei casi dopo 18 mesi, nei pazienti trattati con tireostatici (n = 48) e chirurgia (n = 47);
- aumentati fino a 12 mesi, con progressiva riduzione negli anni successivi, nei pazienti trattati con radioiodio (n = 36).

I pazienti con recidiva dopo interruzione della terapia medica mostravano persistente positività di TsAb dopo 18 mesi di terapia, con livelli che, seppur aumentati al momento della recidiva, si mantenevano al di sotto dei valori basali. **L'entità dei livelli iniziali e della riduzione in corso di terapia**, peraltro, era **sovrapponibile tra pazienti in remissione duratura e quelli con recidiva**.

Livelli di TsAb e capacità di predire la recidiva

I tassi di recidiva dopo sospensione della terapia tireostatica sono del 50-70% circa. Sarebbe di fondamentale importanza riuscire a identificare a priori il gruppo di pazienti a maggior rischio.

Una meta-analisi di studi eseguiti con i metodi di dosaggio di 1° generazione dal 1975 al 1991 ha documentato un valore predittivo positivo (VPP) di recidiva insufficiente. Esaminando gli studi che hanno utilizzato dosaggi di 2° e 3° generazione, con *follow-up* di almeno un anno dopo la sospensione dei tireostatici, si evidenzia che:

- un *cut-off* di 7.5 UI/L dopo 12 mesi e 3.85 UI/L alla fine della terapia tireostatica offre migliori sensibilità, specificità, VPP e valore predittivo negativo (VPN) di recidiva; si verifica recidiva nel 20% dei pazienti con TsAb < 3.85 UI/L alla fine della terapia tireostatica, comunque più tardiva rispetto ai pazienti con TsAb > 3.85 UI/L (mediana: 56 vs 8 settimane); il dosaggio eseguito 4 settimane dopo la sospensione delle tionamidi conserva un buon VPP;
- un *cut-off* di 12 UI/L alla diagnosi è associato a maggior rischio di recidiva a 2 e 4 anni.

Alcuni autori hanno tentato di elaborare un modello in grado di predire il rischio di recidiva tenendo conto di età, volume del gozzo, livelli di FT₄, TsAb e polimorfismi genici, ma la sua utilità pratica rimane incerta a causa dei costi elevati e della mancanza di disponibilità su larga scala dei test genetici.

In **conclusione**, secondo gli autori, un approccio pratico per raggiungere il **migliore VPP di recidiva** (soprattutto in caso di TSH persistentemente soppresso in corso di terapia con metimazolo > 5 mg/die) prevede questi **cut-off**:

- **alla diagnosi, 12 UI/L**: VPP di recidiva del 60% a 2 anni e 84% a 4 anni;
- **a 12 mesi dall'inizio della terapia, 7.5 UI/L**: VPP di recidiva del 96.7%; VPN: 44%;
- **alla sospensione della terapia, 18 mesi dopo il suo inizio, 3.85 UI/L**: VPP di recidiva del 97%; VPN: 76%.

In altre parole, si tratterebbe di un algoritmo con alta specificità e bassa sensibilità per la predizione del rischio di recidiva (**test rule in**), utile a selezionare i pazienti da sottoporre a terapia definitiva.

Interessante l'**analisi dei costi** riportata dagli autori, sulla base di un modello elaborato per Inghilterra e Australia, che ha preso in esame il costo dei tre diversi approcci terapeutici scelti come prima linea, tenendo in conto come indicatori anni e qualità della vita, efficacia, tassi di recidiva e complicanze iatrogene maggiori. Le tre misurazioni dei livelli di TsAb avrebbero un costo trascurabile (circa 141 £) rispetto a quello di una terapia medica prolungata (circa 16.866 £), soprattutto se confrontata a quelli della terapia con radioiodio (circa 5425 £) o chirurgica (circa 7115 £).



Livelli di TsAb in gravidanza

Utilità:

- diagnosi differenziale tra morbo di Basedow e tireotossicosi gestazionale in donne con iperemesi gravidica e segni clinici di tireotossicosi;
- determinazione del rischio di tireotossicosi fetale e neonatale.

I livelli diminuiscono nel corso della gravidanza, soprattutto dopo la 20° settimana.

In uno studio su 47 pazienti gravide, un **cut-off di 5 UI/L** nel secondo trimestre (> circa 3 volte il limite superiore di norma) ha mostrato sensibilità del 100% e specificità del 43% nel predire l'ipertiroidismo neonatale.

Indicazioni (American Thyroid Association):

- morbo di Basedow in terapia tireostatica;
- pregressa tiroidectomia o terapia radiometabolica per morbo di Basedow;
- pregresso parto di un bambino con ipertiroidismo.

Timing (American Thyroid Association):

- fase precoce della gravidanza;
- tra 18° e 22° settimana in caso di livelli elevati al precedente controllo;
- tra 30° e 34° settimana in caso di livelli elevati al precedente controllo.

Livelli di TsAb e orbitopatia

Livelli elevati alla diagnosi e nel *follow-up* si associano a forme più gravi di orbitopatia. Tale dosaggio è utile, dunque, anche nel determinare la necessità e lo schema di profilassi steroidea nei pazienti trattati con radioiodio, per prevenire la comparsa o progressione dell'orbitopatia.

In uno studio prospettico su 159 pazienti, un **cut-off di 8.8 UI/L** dopo 5-8 mesi dall'insorgenza dell'orbitopatia era associato a un rischio 18 volte maggiore di decorso severo.

Commento

Il dosaggio degli anticorpi anti-recettore del TSH conserva la sua utilità nella corrente pratica clinica, ma è necessario limitare le prescrizioni improprie di questo esame.

Sebbene sia apprezzabile e utile il tentativo di individuare *cut-off* specifici rispetto alla semplice negatività o negativizzazione di TsAb, la creazione di un modello puramente matematico che indirizzi rigidamente le scelte terapeutiche appare in sostanza riduttiva della complessità di questa patologia, nella cui gestione rimane essenziale una valutazione clinica globale, che tenga conto anche della *compliance* del paziente.

Bibliografia

1. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. Clin Endocrinol [2017, 86: 652-7](#).
2. Ross DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid [2016, 26: 1343-421](#).