

## IL LABORATORIO NELL'IPOTIROIDISMO SUB-CLINICO: A DOMANDA UNICA, RISPOSTA MULTIPLA?

L'argomento può sembrare abusato e forse lo è. Ma dal momento che il problema esiste, riguarda una fascia non trascurabile di popolazione e implica una scelta destinata comunque ad avere un impatto sul rapporto medico-paziente, è giusto cercare di valutare tutte le evidenze disponibili, anche a costo di annoiare un po'.

Le problematiche generate dai metodi di misura degli ormoni tiroidei sono ben note. Abbiamo imparato a utilizzare preferenzialmente il TSH riflesso come perno su cui fondare la prima valutazione dello stato funzionale della ghiandola, anche per evitare le possibili vie *crucis* delle "tiroidi paradosse", quei casi in cui i dati ormonali confliggono con i fondamenti della fisiopatologia (classico esempio: fT4 alto con TSH ben dosabile). Nel caso dell'ipotiroidismo subclinico (1) (ITS) **l'impatto della variabilità tra metodi di misura può assurgere a fattore determinante nell'escludere o affermare la diagnosi e le conseguenti decisioni di intervento.**

Un recente lavoro britannico (2) affronta l'argomento della variabilità tra metodi in modo molto pratico, anche se metodologicamente corretto, e offre interessanti spunti di riflessione e discussione.

Si è deciso di valutare, in due laboratori di una rete ospedaliera locale, le prestazioni diagnostiche di due differenti metodi per TSH e fT4, presenti ed utilizzati nella stragrande maggioranza dei laboratori del Regno Unito (ma ugualmente diffusi anche da noi). I due laboratori (qui indicati come Lab A e Lab R) hanno selezionato una serie di campioni consecutivi provenienti dalle strutture di cure primarie afferenti, che si sono poi scambiati misurandoli sulle rispettive piattaforme analitiche in loro possesso. I campioni selezionati dovevano avere TSH maggiore del limite superiore dell'intervallo di riferimento e fT4 nella norma. Sono stati esclusi i pazienti < 18 anni, i soggetti in trattamento con L-tiroxina, con farmaci tireostatici o affetti da patologie ipofisarie, le donne in gravidanza. La tabella riassume i riferimenti dei due metodi.

	Lab A	Lab R
TSH (mUI/L)		
Intervallo di riferimento	0.35-4.94	0.27-4.2
Coefficiente di variazione	6.6% a 3.4 mUI/L	2.2% a 3.4 mUI/L
	6.8% a 17.8 mUI/L	2.0% a 26.7 mUI/L
fT4 (pmol/L)		
Intervallo di riferimento	9.0-19.0	12.0-22.0
Coefficiente di variazione	4.7% a 9.5 pmol/L	3.5% a 11.4 pmol/L
	4.6% a 20.1 pmol/L	3.1% a 24.4 pmol/L

Trattandosi di distribuzione non parametrica, è stato utilizzato per la correlazione il test di Spearman. La significatività delle differenze tra le coppie di dati è stata valutata con il test di Wilcoxon (*cut-off* = 5%). I dati sono stati espressi come mediane con interquartili.

Nel periodo dello studio sono stati selezionati 40 casi nel Lab A e 53 casi nel Lab R. Dei 93 casi complessivi però, soltanto 41 (44%) sono stati classificati come ITS da entrambi i laboratori: dei 53 casi identificati dal Lab R, solo 13 sono stati confermati dal Lab A, mentre dei 40 ITS del Lab A, il Lab R ne ha confermati 28. Di questi ultimi, 13 casi avrebbero potuto essere classificati come ipotiroidismo franco (TSH > 10 mIU/L e/o fT4 al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di riferimento).

Le problematiche connesse con la diagnosi e la gestione di ITS sono conosciute e dibattute da molto tempo (3). Questo lavoro illustra efficacemente il noto dilemma tra il rischio di non diagnosticare ITS, e quindi non somministrare un trattamento potenzialmente benefico, e quello di scivolare nell'accanimento diagnostico, la cosiddetta *overdiagnosis*, con inutile dispendio di risorse e rischio di iniziare terapie inutili e dannose. In più, ci permette di puntare i riflettori su un aspetto non sufficientemente considerato finora nelle raccomandazioni ufficiali. Gli autori ci forniscono, infatti, informazioni quantitative sull'impatto che la variabilità tra metodi di misura può provocare su diagnosi e gestione clinica di ITS. Ai laboratoristi era nota la differenza analitica tra i due metodi utilizzati in questo studio. Esistono *bias* positivi del metodo del Lab R rispetto al Lab A, noti dai rapporti delle verifiche esterne di qualità. Ma a questo si aggiunge anche l'elemento legato ai differenti intervalli di riferimento dei due sistemi diagnostici. Questa pratica, nonostante gli sforzi delle società scientifiche e degli



enti per la standardizzazione, è ancora oggi in larga misura inevitabile. Non disponiamo di intervalli di riferimento omogenei univoci ed universali (4). Al momento, anche gli sforzi del gruppo di studio della *International Federation of Clinical Chemistry* dedicato alla standardizzazione dei test di funzionalità tiroidea (5) non hanno portato ai risultati sperati. Nessuna delle principali linee guida cliniche — che nella maggior parte dei casi, raccomandano il trattamento sostitutivo in pazienti con TSH  $\geq 10$  mUI/L, soprattutto se giovani — tiene in considerazione la variabilità analitica (6,7). Nella realistica rappresentazione illustrata in questo articolo, peraltro, un TSH di 10 mUI/L nel Lab R corrisponderebbe a 7.1 mUI/L nel Lab A, mentre un valore di 10 mUI/L nel Lab A corrisponderebbe a 14.0 mUI/L nel Lab R, generando qualche confusione.

Ovviamente, **acume clinico e buonsenso rappresentano come sempre le armi migliori per gestire correttamente l'apparente semplicità e le possibili complicazioni proposte dall'ITS.**

In **conclusione**, come abbiamo più volte ribadito anche nella nostra editoria, non si finirà mai di raccomandare all'endocrinologo di **non lasciare al caso il rapporto con il laboratorista**, cercando ogni volta che sia possibile un dialogo costante ed aperto, oggi come non mai indispensabile.

### Bibliografia

1. Biondi B, Coppola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. A review. JAMA [2019, 322: 153-60](#).
2. Kalaria T, Sanders A, Fenn J, et al. The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent. Clin Endocrinol [2021, 94: 1012-6](#).
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet [2012, 379: 1142-54](#).
4. De Grande LAC, Van Uytvanghe K, Reynders D, et al. Standardization of free thyroxine measurements allows the adoption of a more uniform reference interval. Clin Chem [2017, 63: 1642-52](#).
5. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Van Houcke S, et al. A progress report of the IFCC committee for standardization of thyroid function tests. Eur Thyroid J [2014, 3: 109-16](#).
6. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid disease: assessment and management. NICE Guideline [NG 145]. [2019](#) (consultato 19/7/2021).
7. ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J [2013, 2: 215-28](#).