

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Für Sie. In Ihrer Region. Der Zukunft verpflichtet.
Pour vous. Dans votre région. Futur oblige.
Per Lei. Nella Sua regione. Affrontiamo assieme le sfide futuro.

Gli ormoni dell'ipofisi e gli ormoni sessuali: dalla teoria ai risultati di laboratorio

Dr. FAMH. Mauro imperiali

CML Dr. Risch, Pregassona





Principi di endocrinologia

Il management dei disordini endocrinologici, suppone buone conoscenze di processi metabolici, sistema riproduttivo, metabolismo osseo e di crescita

Importante per una buona valutazione endocrinologica é la conoscenza degli ormoni, che possono essere misurati, comprendendo il loro effetto, la loro secrezione e i meccanismi di feedback

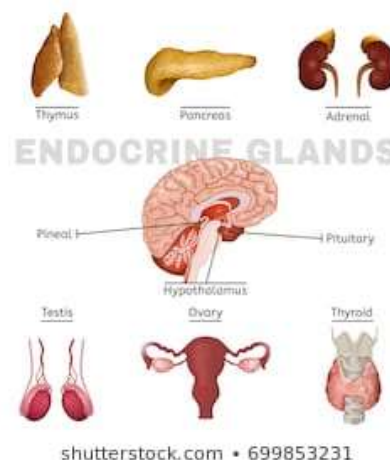


Scopo dell'endocrinologia

Studio delle ghiandole e ormoni da esse prodotti

Ormone deriva dal greco: «mettere in movimento» → ormoni inducono una risposta cellulare

Le ghiandole principali sono: ipofisi, tiroide, paratiroide, isole pancreatiche, gonadi e surrenali





Funzioni del sistema endocrino

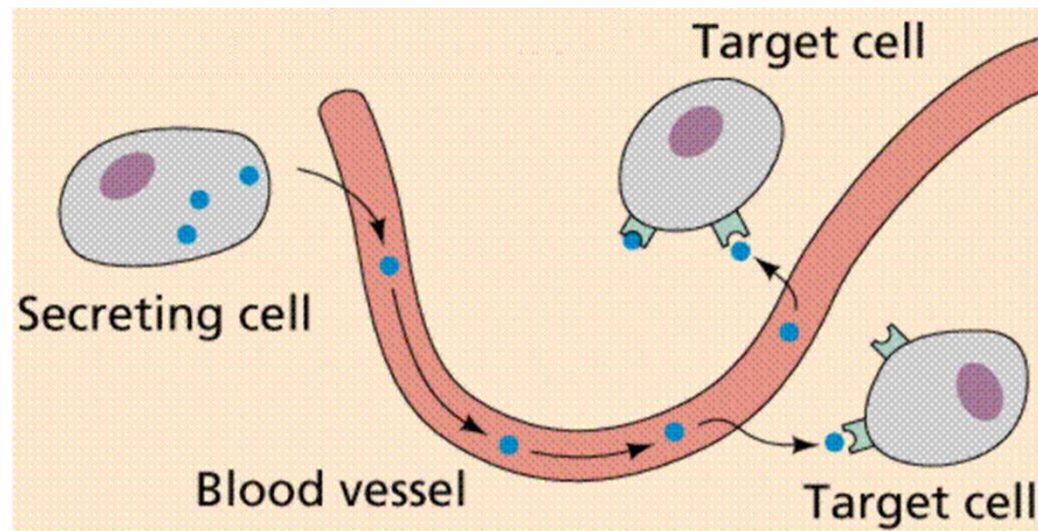
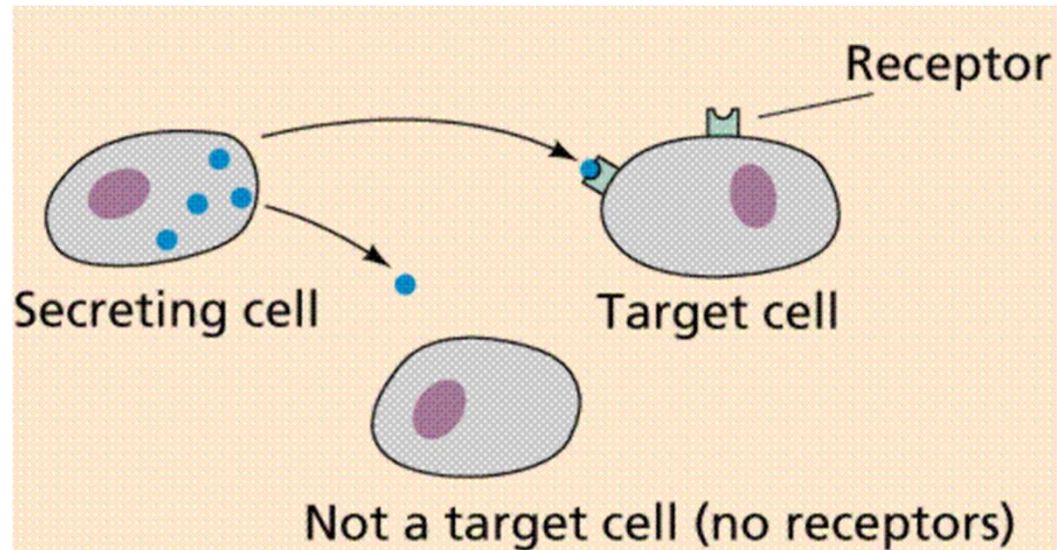
Per coordinare la funzione delle cellule, l'organismo si avvale di due sistemi per trasmettere le informazioni

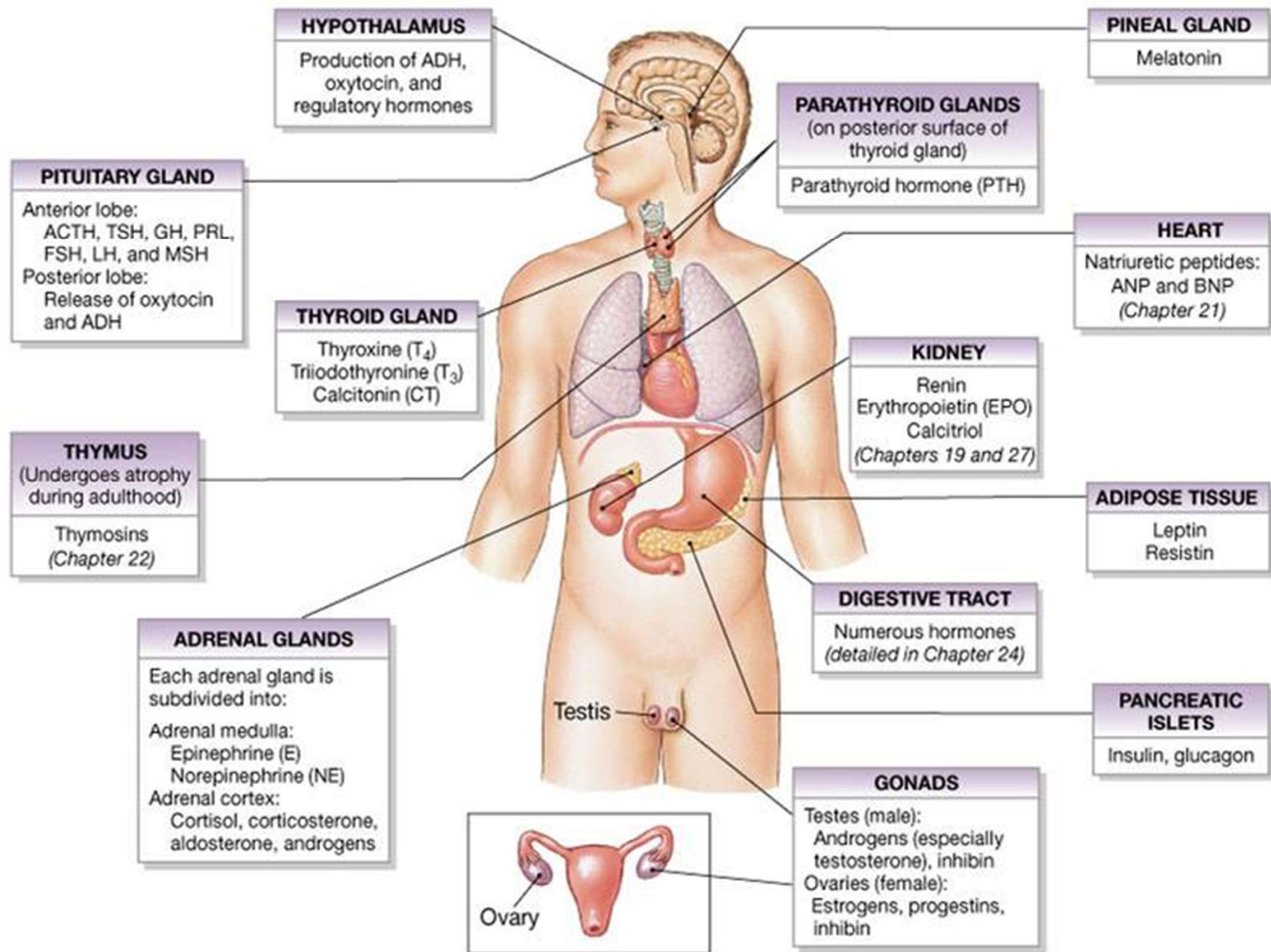
- Sistema nervoso: trasmissione di segnali elettrici
- Sistema endocrino: trasmissione di segnali tramite mediatori chimici = ormoni

Sistema Nervoso: trasmissione di informazione in maniera rapida e mirata

Sistema Endocrino: trasmissione di informazione globale e sul "lungo termine" → necessità di regolazione ottimale.

SISTEMA ENDOCRINO E ORMONI







labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Azione degli ormoni

Meccanismi complessi di reazioni biochimiche

L'ormone lega un recettore specifico posto sulla superficie cellulare o nella cellula stessa

Questo legame porta ad una serie di reazioni biochimiche volte a cambiare la risposta cellulare



Ormoni

Classe ormoni	Struttura	esempi
1	Derivati da amino-acidi	ormoni della tiroide
2	Neuropeptidi	GnRH, TRH, somatostatina, vasopressina
3	Proteine	LH, PTH
4	Steroidi	Cortisolo, estrogeni, Vitamina A, vitamina D
Ricorda	Glicoproteine	TSH, FSH, LH, hCG (unità α comune, β da la specificità)



Ricorda

- 1) Ormoni derivanti da aminoacidi/peptidi: interagiscono con recettori posti sulla superficie cellulare
- 2) Steroidi, ormoni della tiroide, Vitamina A e retinoidi sono lipo-solubili e interagiscono con recettori posti intracellulari.



Sintesi ormonale

- 1) Espressione genica classica: trascrizione → mRNA → proteina → processing
postranlazionale → secrezione
- 2) Molti ormoni sono stoccati come precursori: Proopiomelanocortin → ACTH, proglucagone → glucagone, ...
- 3) Il processing dei precursori è strettamente legato alle cascate biochimiche legate al recettore specifico
- 4) Fattori come la stabilità una volta rilasciati in circolo, determinano l'emivita dell'ormone

- 1) FT4: emivita di ca 7 giorni, quindi per raggiungere un nuovo steady state, ci vuole anche più di un mese (specifico per tiroide)
- 2) Prolattina ha un'emivita di 20 minuti, con picchi pulsatili → per avere un profilo corretto bisognerebbe fare misure ogni 10 minuti per almeno mezz'ora.



Ormoni e recettori (2 classi)

- 1) Recettori di membrana: legano prevalentemente peptidi e catecolamine
- 2) Recettori nucleari: legano molecole piccole che possono diffondere all'interno della cellula → TSH, steroidi, vitamina D,

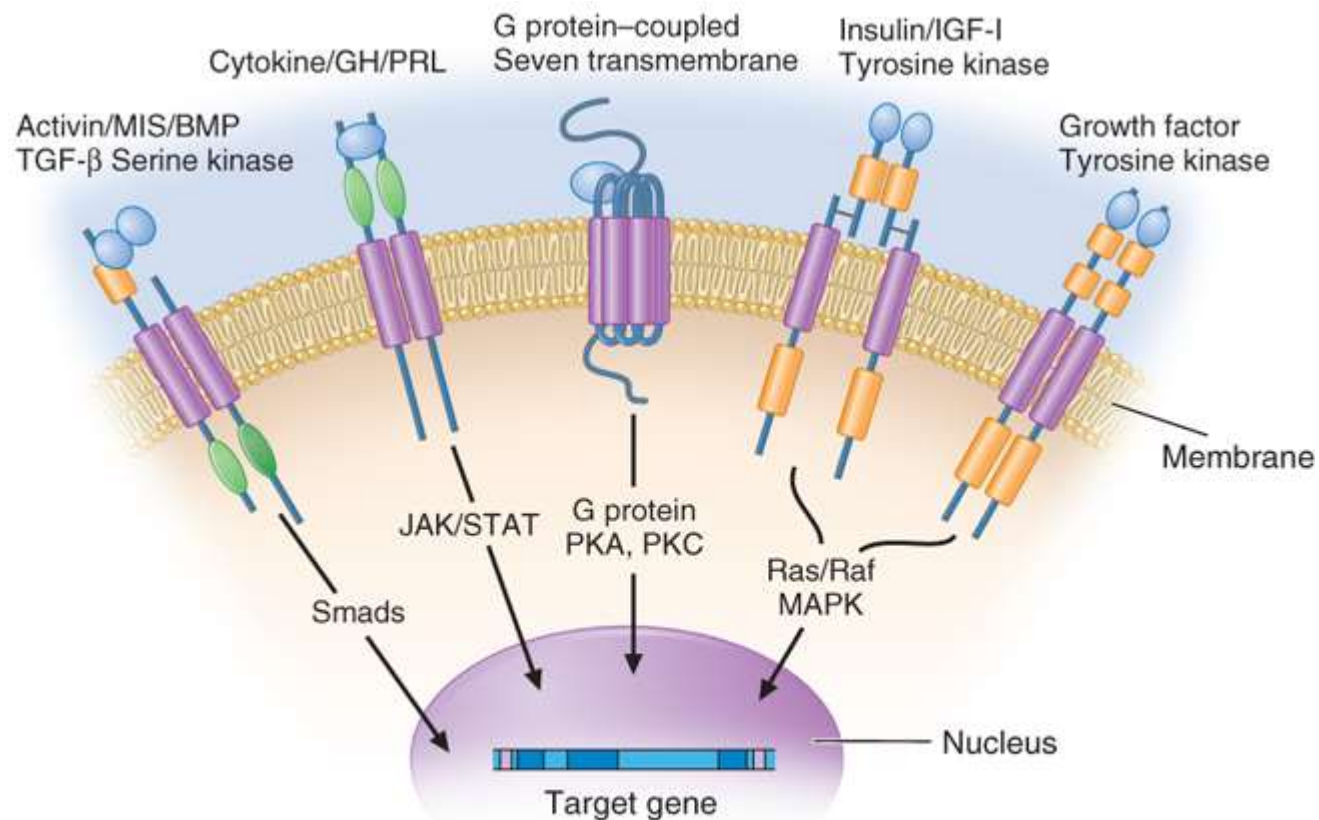


Recettori di membrana

recettore	LIGANDI
7-M-recettori	LH, PTH,SOMATOSTATINA, CATECOLAMINE, MINERALI
Recettori di citochine	GH, PRL
Recettori Tk	Insulina, IGF
Recettori serin-k	AMH



Ormoni e recettori



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

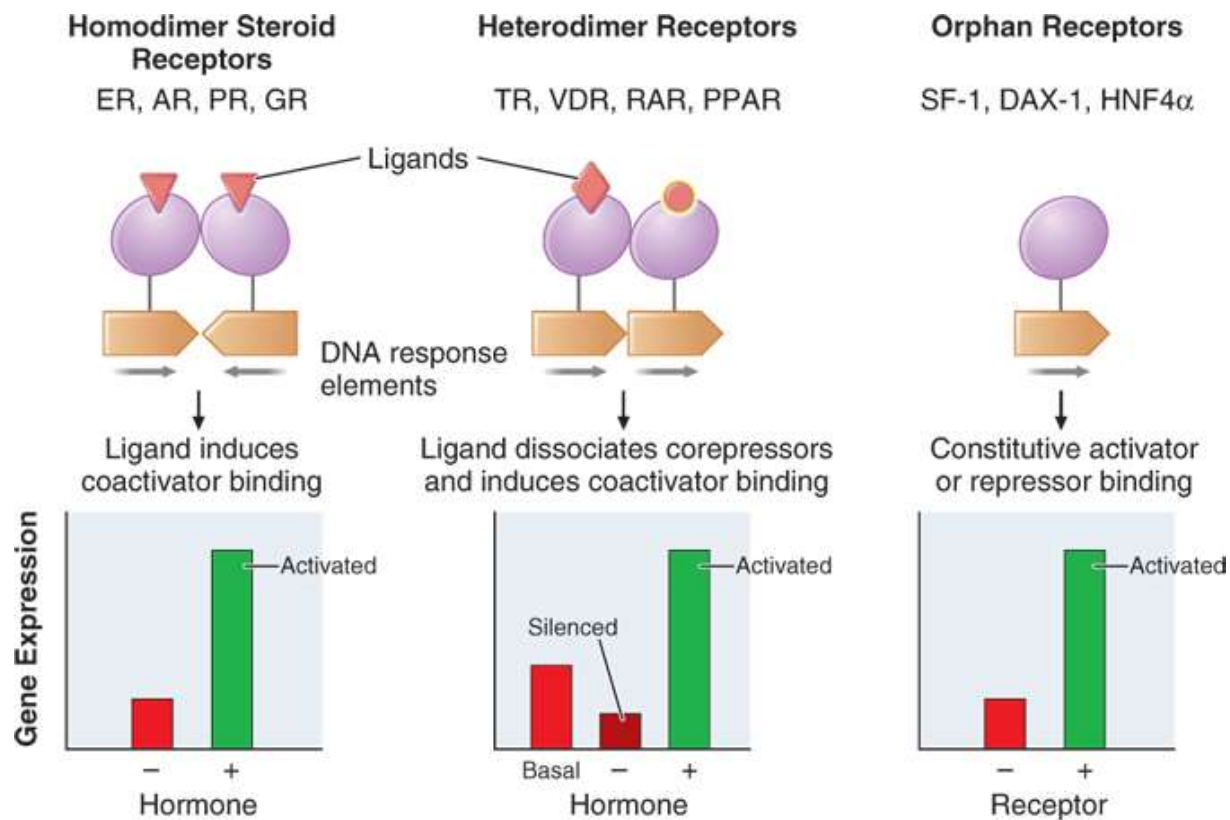


RECETTORI NUCLEARI

In genere l'interazione ligande-recettore avviene nel citoplasma e poi nel nucleo

Possibili scenari

- A) Ligande lega il recettore e porta all'attivazione con trascrizione del gene target (recettori estrogeni, recettori androgeni, recettore progesterone e glucocorticoidi)
- B) Ligande lega il recettore e spiazza in questa maniera il corepressore → Ormoni della tiroide, vitamina D e vitamina A



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



Funzione degli ormoni

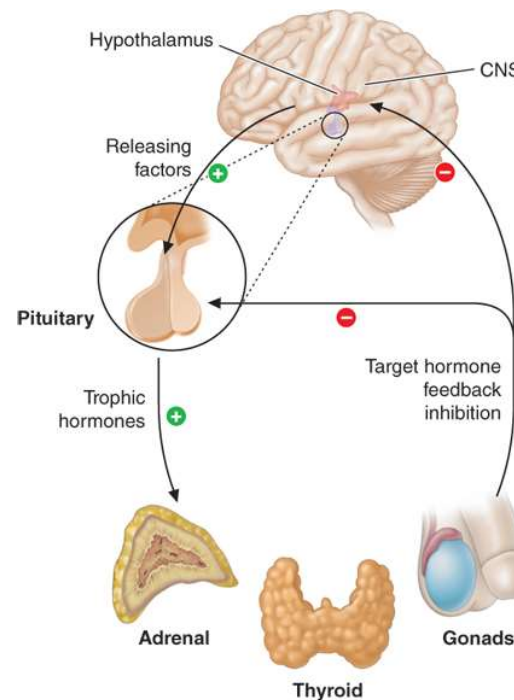
- 1) Crescita: es. Deficit di GH porta a una statura più bassa
- 2) Omeostasi: gli ormoni più importanti coinvolti nell'omeostasi sono:
 - i) TSH: controlla 25% del metabolismo basale
 - ii) cortisolo:
 - iii) PTH: Regolazione Ca-fosfato
 - iv)Vasopressina: regola osmolarità controllando la filtrazione renale
 - v) mineralcorticoidi: controllano volume vascolare ed elettroliti (sodio e potassio)
 - vi) Insulina: controllo glicemico
- 3) Riproduzione: determinazione del sesso fetale, mestruazioni, concezione, gravidanza, allattamento, pubertà, menopausa



Feedback ormonali

Controlli di feedback, sia positivi che negativi, sono fondamentali per le funzionalità del sistema endocrino.

Per mantenere i livelli ormonali i più stabili possibili



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



Cause di disfunzioni endocrine

ECCESSO ORMONALE

DEFICIT ORMONALE

RESISTENZA ORMONALE



Eccesso ormonale

- 1) Neoplasie del tessuto secernente l'ormone
- 2) Malattie autoimmuni
- 3) Somministrazione ormonale eccessiva



Deficit ormonale

- 1) Processi autoimmune con distruzione del target cellulare
- 2) Iatrogeni (operazioni)
- 3) Infezioni
- 4) Infiammazioni

→ Diabete tipo 1; Hashimoto: causa prevalente di disordini endocrinologici



Resistenza agli ormoni

Dovute a difetti genetici che si riflettono sul recettore degli ormoni, se non addirittura a difetti inerenti il signaling cellulare

Le malattie sono caratterizzate da azione ormonale deficitaria, nonostante gli ormoni circolanti siano addirittura aumentati



Cause di disfunzioni endocrine

Type of Endocrine Disorder	Examples
Hyperfunction	
Neoplastic	
Benign	Pituitary adenomas, hyperparathyroidism, autonomous thyroid or adrenal nodules, pheochromocytoma
Malignant	Adrenal cancer, medullary thyroid cancer, carcinoid
Ectopic	Ectopic ACTH, SIADH secretion
Multiple endocrine neoplasia (MEN)	MEN 1, MEN 2
Autoimmune	Graves' disease
Iatrogenic	Cushing's syndrome, hypoglycemia
Infectious/inflammatory	Subacute thyroiditis
Activating receptor mutations	LH, TSH, Ca^{2+} , PTH receptors, $\text{G}_s\alpha$
Hypofunction	
Autoimmune	Hashimoto's thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, Addison's disease, polyglandular failure
Iatrogenic	Radiation-induced hypopituitarism, hypothyroidism, surgical
Infectious/inflammatory	Adrenal insufficiency, hypothalamic sarcoidosis
Hormone mutations	GH, $\text{LH}\beta$, $\text{FSH}\beta$, vasopressin
Enzyme defects	21-Hydroxylase deficiency
Developmental defects	Kallmann syndrome, Turner's syndrome, transcription factors
Nutritional/vitamin deficiency	Vitamin D deficiency, iodine deficiency
Hemorrhage/infarction	Sheehan's syndrome, adrenal insufficiency
Hormone Resistance	
Receptor mutations	
Membrane	GH, vasopressin, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptin, Ca^{2+}
Nuclear	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR γ
Signaling pathway mutations	Albright's hereditary osteodystrophy
Postreceptor	Type 2 diabetes mellitus, leptin resistance

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AR, androgen receptor; ER, estrogen receptor; FSH, follicle-stimulating hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; GR, glucocorticoid receptor; LH, luteinizing hormone; PPAR, peroxisome proliferator activated receptor; PTH, parathyroid hormone; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; TR, thyroid hormone receptor; TSH, thyroid-stimulating hormone; VDR, vitamin D receptor.



Approccio al paziente endocrinologico

IMPORTANTE L'APPROCCIO ANAMNESTICO AL PAZIENTE

DATI DI LABOR

IMAGING



Disorder	Approx. Prevalence in Adults ^a	Screening/Testing Recommendations ^b	Chapter(s)
Obesity	34% BMI ≥ 30 68% BMI ≥ 25	Calculate BMI Measure waist circumference Exclude secondary causes Consider comorbid complications	416
Type 2 diabetes mellitus	>7%	Beginning at age 45, screen every 3 years, or earlier in high-risk groups: Fasting plasma glucose (FPG) >126 mg/dL Random plasma glucose >200 mg/dL An elevated HbA1c Consider comorbid complications	417
Hyperlipidemia	20–25%	Cholesterol screening at least every 5 years; more often in high-risk groups Lipoprotein analysis (LDL, HDL) for increased cholesterol, CAD, diabetes Consider secondary causes	421
Metabolic syndrome	35%	Measure waist circumference, FPG, BP, lipids	422
Hypothyroidism	5–10%, women 0.5–2%, men	TSH; confirm with free T_4 Screen women after age 35 and every 5 years thereafter	405
Graves' disease	1–3%, women 0.1%, men	TSH, free T_4	405
Thyroid nodules and neoplasia	2–5% palpable >25% by ultrasound	Physical examination of thyroid Fine-needle aspiration biopsy	405
Osteoporosis	5–10%, women 2–5%, men	Bone mineral density measurements in women >65 years or in post-menopausal women or men at risk Exclude secondary causes	425
Hyperparathyroidism	0.1–0.5%, women $>$ men	Serum calcium PTH, if calcium is elevated Assess comorbid conditions	424
Infertility	10%, couples	Investigate both members of couple Semen analysis in male Assess ovulatory cycles in female Specific tests as indicated	411, 412
Polycystic ovarian syndrome	5–10%, women	Free testosterone, DHEAS Consider comorbid conditions	412
Hirsutism	5–10%	Free testosterone, DHEAS Exclude secondary causes Additional tests as indicated	68
Menopause	Median age, 51	FSH	413
Hyperprolactinemia	15% in women with amenorrhea or galactorrhea	PRL level MRI, if not medication-related	403
Erectile dysfunction	10–25%	Careful history, PRL, testosterone Consider secondary causes (e.g., diabetes)	67
Hypogonadism, male	1–2%	Testosterone, LH	411
Gynecomastia	15%	Often, no tests are indicated Consider Klinefelter's syndrome Consider medications, hypogonadism, liver disease	411
Klinefelter's syndrome	0.2%, men	Karyotype Testosterone	410
Vitamin D deficiency	10%	Measure serum 25-OH vitamin D Consider secondary causes	423
Turner's syndrome	0.03%, women	Karyotype Consider comorbid conditions	410

^aThe prevalence of most disorders varies among ethnic groups and with aging. Data based primarily on U.S. population. ^bSee individual chapters for additional information on evaluation and treatment. Early testing is indicated in patients with signs and symptoms of disease and in those at increased risk.



labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

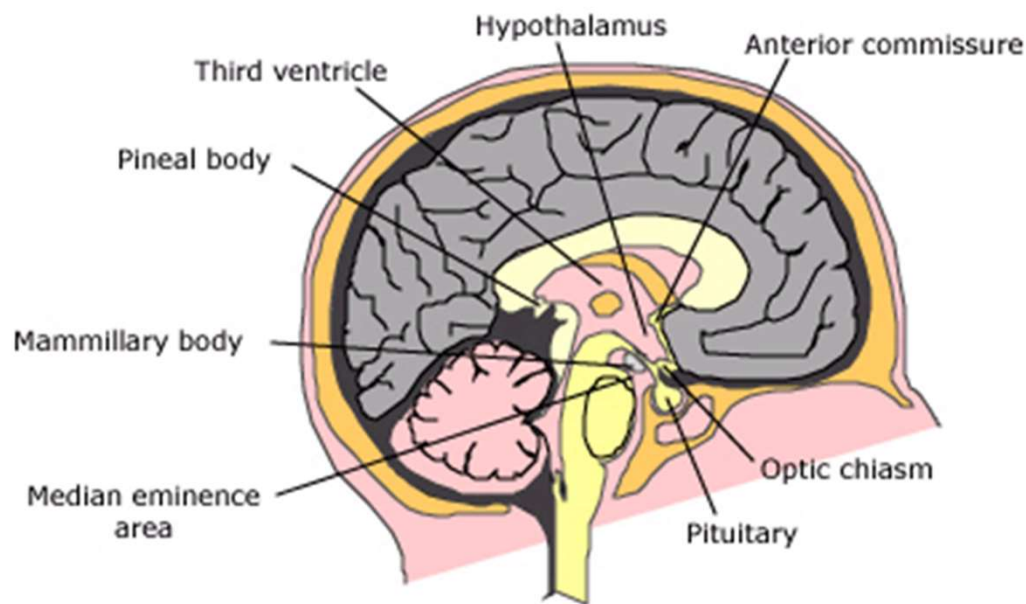
Dr Risch



IPOFISI LA REGINA DELLE GHIANDOLE



Anatomy of the hypothalamic-pituitary region



Lateral view of the brain showing the relationship of the hypothalamus to the median eminence and the pituitary gland.

Adapted from Krieger DT, in: Neuroendocrinology, Krieger DT, Hughes JC (Eds), Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1980, p. 4.

UpToDate®

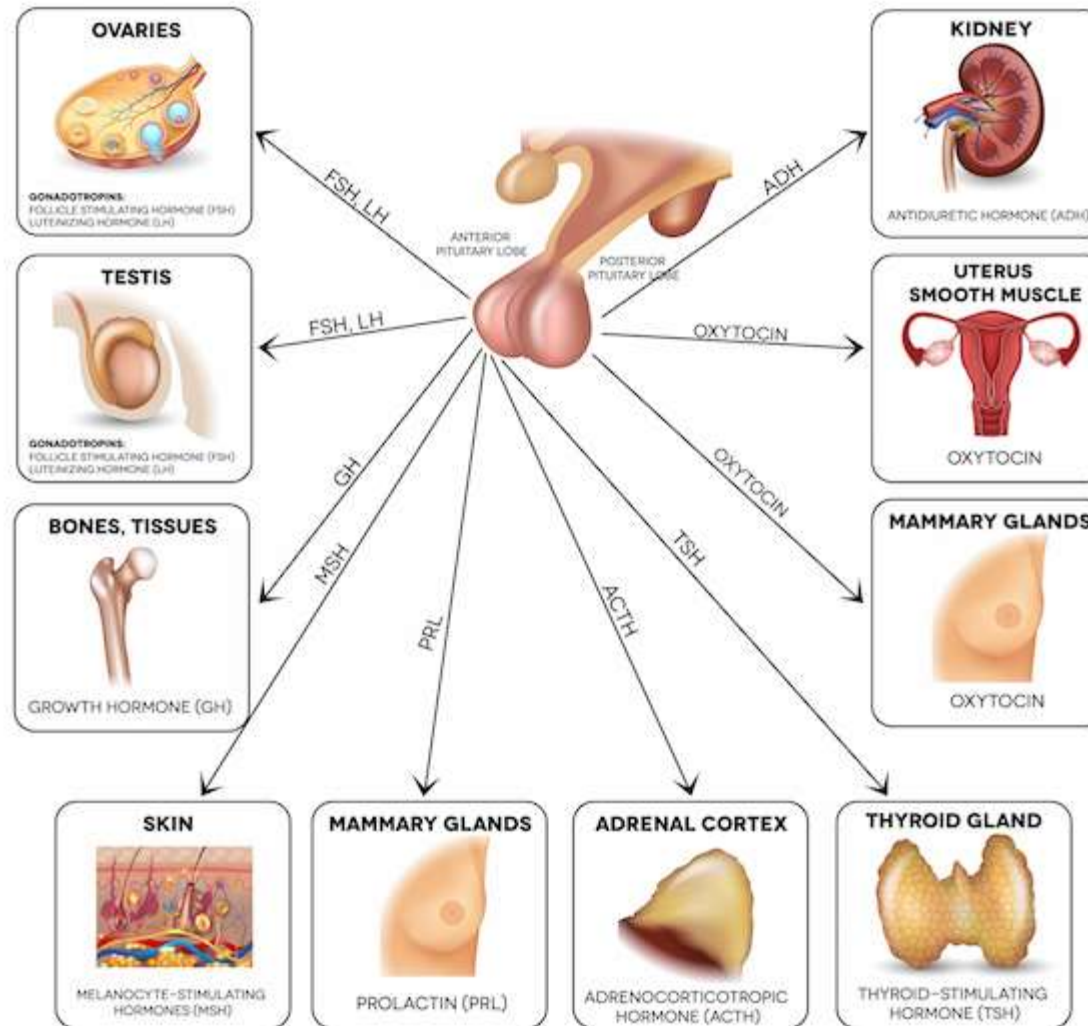


Ipotalamo

- Coordina il sistema endocrino
- Consolida diversi segnali sia centrali, che ambientali (luce, temperatura) così come, registra i feedback endocrinologici
- Come conseguenza, l'ipotalamo, dopo aver analizzato tutti questi segnali, concerta il lavoro dell'ipofisi che, a sua volta, rilascia ormoni che influenzano la maggior parte del sistema endocrino del corpo
- L'asse ipotalamo-ipofisi influenza, concretamente, le funzione della tiroide, del surrene, delle gonadi, influenza la crescita, la produzione di latte materno e l'omeostasi idrica



THE PITUITARY GLAND HORMONES





Major hypothalamic hormones and their effect on anterior pituitary hormones

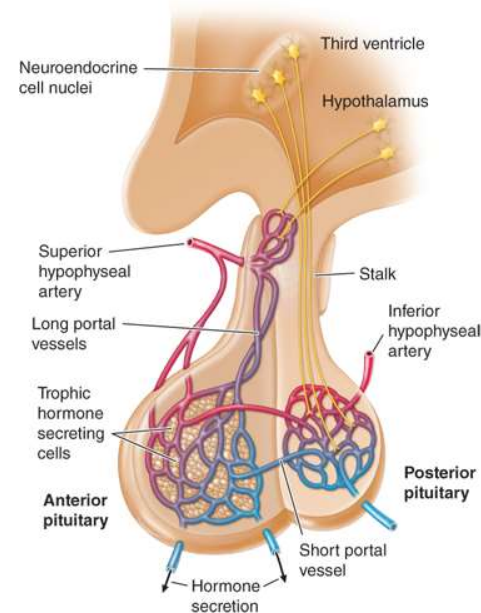
Hypothalamic stimulatory hormones	Pituitary hormones
Corticotropin-releasing hormone - 41 amino acids; released from paraventricular neurons as well as supraoptic and arcuate nuclei and limbic system	Corticotropin - basophilic corticotrophs represent 20% of cells in anterior pituitary; ACTH is product of <i>POMC</i> gene.
	Melanocyte-stimulating hormone - alternate product of <i>POMC</i> gene
	Endorphins - also products of <i>POMC</i> gene
Growth hormone-releasing hormone - two forms, 40 and 44 amino acids	Growth hormone - acidophilic somatotrophs represent 50% of cells in anterior pituitary
Gonadotropin-releasing hormone - 10 amino acids; mostly released from preoptic neurons	Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone - gonadotrophs represent approximately 15% of anterior pituitary cells
Thyrotropin-releasing hormone - three amino acids; released from anterior hypothalamic area	Thyroid-stimulating hormone - thyrotrophs represent approximately 5% of anterior pituitary cells
Prolactin-releasing factors - include serotonin, acetylcholine, opiates, and estrogens	Prolactin - lactotrophs represent 10 to 30% of anterior pituitary cells
Hypothalamic inhibitory hormones	
Somatostatin - 14 amino acids	Inhibits the release of growth hormone
Prolactin-inhibiting factors - includes dopamine	Major prolactin control is inhibitory

ACTH: corticotropin; POMC: proopiomelanocortin.

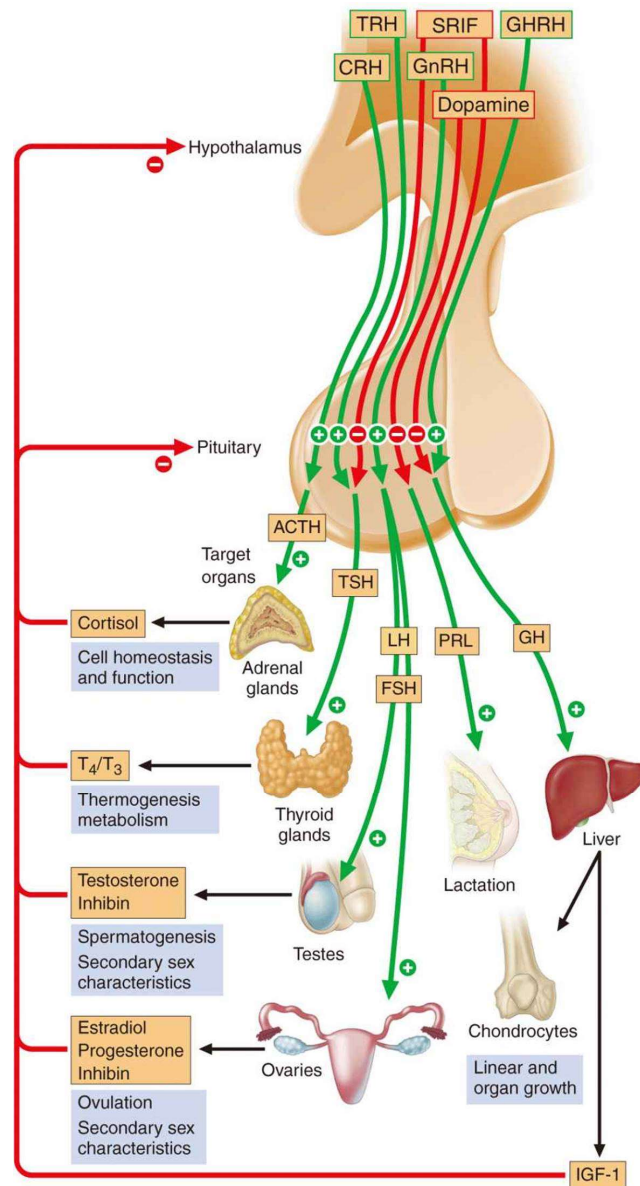


Anatomia dell'ipofisi

- 600 mg
- Due lobi: anteriore (adenoipofisi) e posteriore (neuroipofisi)



Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.





Ormoni dell'adenoipofisi: ormone della crescita (GH)

- 1) Ormone della crescita (GH) o somatotropo (STH): polipeptide da 191aa
- 2) Sintetizzato sotto forma di preormone dalle cellule somatotrope e liberato in maniera pulsatile con picchi prevalentemente notturni
- 3) La secrezione é stimolata dal fattore di rilascio ipotalamico (GHRH) e dalla grelina
- 4) Sonno, esercizio fisico, ipoglicemia, iperaminoacidemia ne favoriscono il rilascio
- 5) Iperglicemia, eccesso cronico di glucocorticoidi e l'aumento di acidi grassi, ne diminuiscono la secrezione
- 6) La maggior parte degli effetti del GH sono mediati tramite IGF-1 (insulin-like growth factor I) ed é legato per lo più a IGFBP-3
- 7) EFFETTI: accrescimento. Attraverso l'induzione di IGF-1 favorisce captazione di aa, sintesi proteica (muscolare, cartilagine,...) con effetti insulino-simili sul metabolismo glicidico. Ha effetti lipolitici, risparmiando substrati per la sintesi proteica.
- 8) Valori elevati hanno effetti diabetogeni, riducendo la captazione e l'utilizzazione del glucosio e causando ipersecrezione insulinica e insulino-resistenza



Prolattina

- 1) Polipeptide 198 aa
- 2) Sintetizzata e secreta in maniera pulsatile dalle cellule lattotrope in forma di pre-PRL
- 3) Induzione della produzione: stress, sonno, stimolazione del capezzolo tramite il riflesso della suzione, il cui mediatore è la serotonina
- 4) Funzione: stimola lattazione e coinvolta nel determinismo del comportamento materno. L'eccesso secretivo dell PRL, comporta effetti anti-gonadici che, durante la fase dell'allattamento, riducono la possibilità di un'ulteriore gravidanza.

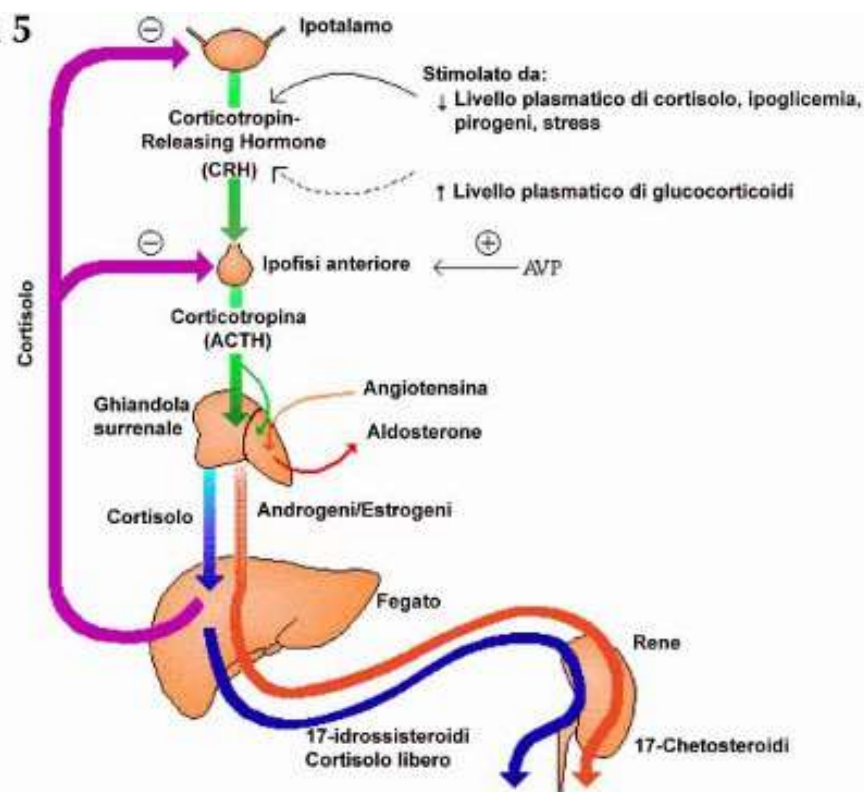


Corticotropina ACTH

- 1) Ormone di 39 aa che deriva da un precursore (POMC)
- 2) La produzione é regolata da CRH e ADH
- 3) CRH stimola ACTH in maniera pulsatile, secondo un ritmo circadiano
- 4) Lo stress fisico e psichico stimolano CRH e ADH provocando la risposta cortisolemica
- 5) ACTH stimola la steroidogenesi ed il trofismo della corteccia surrenale, stimola anche l'espansione dei melanociti cutanei e mucosi



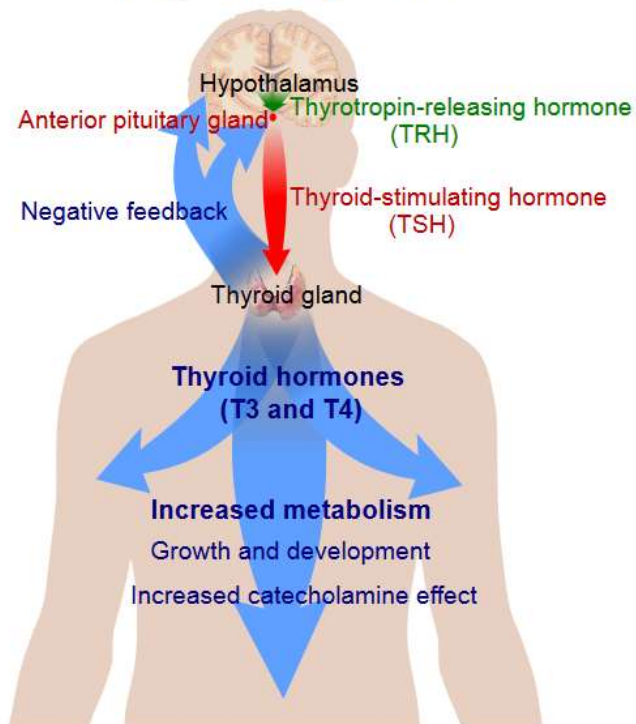
Figura 5





TSH

Thyroid system





Gonadotropine

- 1) Ormoni glicoproteici
- 2) Strutturalmente simili al TSH: subunità alpha é identica a quella del TSH, la beta conferisce la specificità
- 3) FSH e LH sono secrete in maniera pulsatile in seguito allo stimolo GnRH
- 4) Funzione: favoriscono la funzione gonadica favorendo la produzione di steroidi sessuali e la gametogenesi
 - a) nella donna: FSH controlla principalmente la maturazione del follicolo e, insieme ad LH, stimola la produzione di estrogeni dai follicoli. LH stimola la produzione di estrogeni e progesterone. A metà ciclo, il picco LH determina l'ovulazione, cui segue la formazione del corpo luteo, la cui attività é promossa e mantenuta da LH
 - b) nell'uomo LH stimola la produzione di testosterone dalle cellule del Leydig del testicolo; FSH stimola la componente tubulare e la produzione da parte delle cellule del Sertoli di ABP (androgen binding protein), che mantiene elevata localmente la concentrazione di testosterone, evento necessario per la maturazione dei gameti. La maturazione degli spermatozoi richiede sia la presenza di FSH che di LH



Ormoni della neuroipofisi

- 1) ossitocina: implicata nella contrazione della muscolatura uterina durante e dopo il parto e nell'allattamento, attraverso la suzione della fuoriuscita del latte.
- 2) Vasopressina o adiuretina (ADH): promuove il riassorbimento dell'acqua a livello renale, si oppone agli effetti dell'ipovolemia inducendo vasocostrizione, risponde ai meccanismi che regolano la sete

La fertilità: una questione di coppia

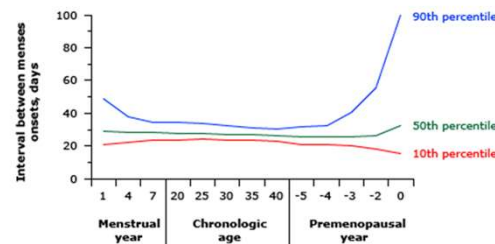




Fasi e durata del ciclo mestruale

- 1) Per convenzione, il primo giorno di mestruazioni, corrisponde al giorno 1 del ciclo
- 2) Il ciclo viene suddiviso in due fasi
 - a) Fase follicolare: comincia con le mestruazioni e termina il giorno prima dell'aumento dell LH
 - b) fase luteale: comincia il giorno dell'aumento dell'LH e termina con le prossime mestruazioni
- 3) Il ciclo medio dura 28-35 giorni: 14-21 nella fase follicolare e 14 in quella luteale
- 4) La variabilità del ciclo in donne tra i 20 e i 40 anni é GENERALMENTE BASSA
- 5) La variabilità é estremamente maggiore dopo il menarca oppure 10 anni prima della menopausa
- 6) La lunghezza massima del ciclo é raggiunta tra i 25 e 30 anni di età per poi diminuire verso i 40 anni

Age-related interval between menses



Selected percentiles for the distribution of menstrual interval by age based on data from over 200,000 cycles. Longer intermenstrual intervals occur in women just after menarche and in the years preceding menopause.

Data from: Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77.

UpToDate®



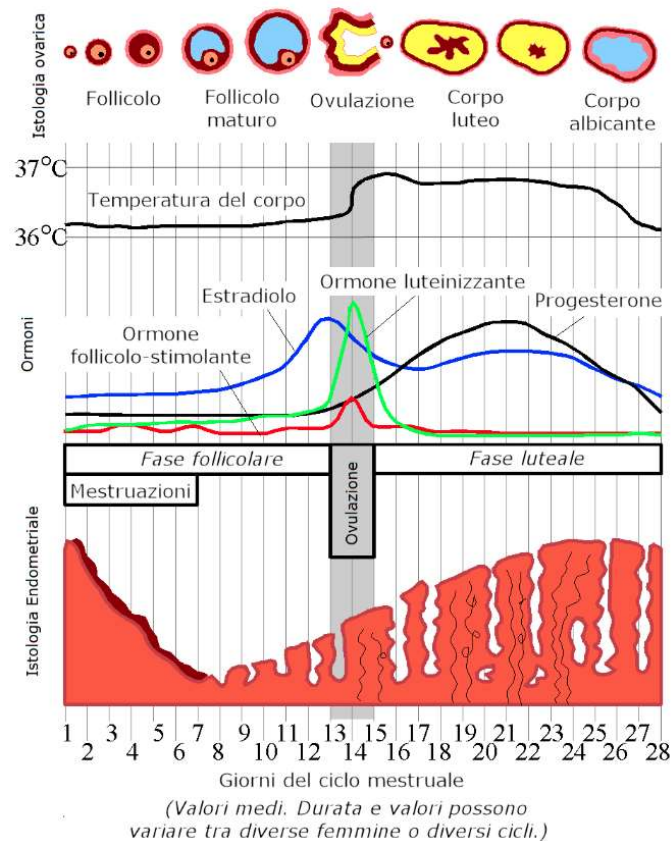
Fase follicolare

- 1) Ovaio risulta essere poco attivo, concentrazioni di estradiolo e progesterone basse
- 2) Questo porta, attraverso meccanismi di feedback, alla secrezione di GnRH con conseguente aumento della concentrazione di FSH → sviluppo del follicolo dominante



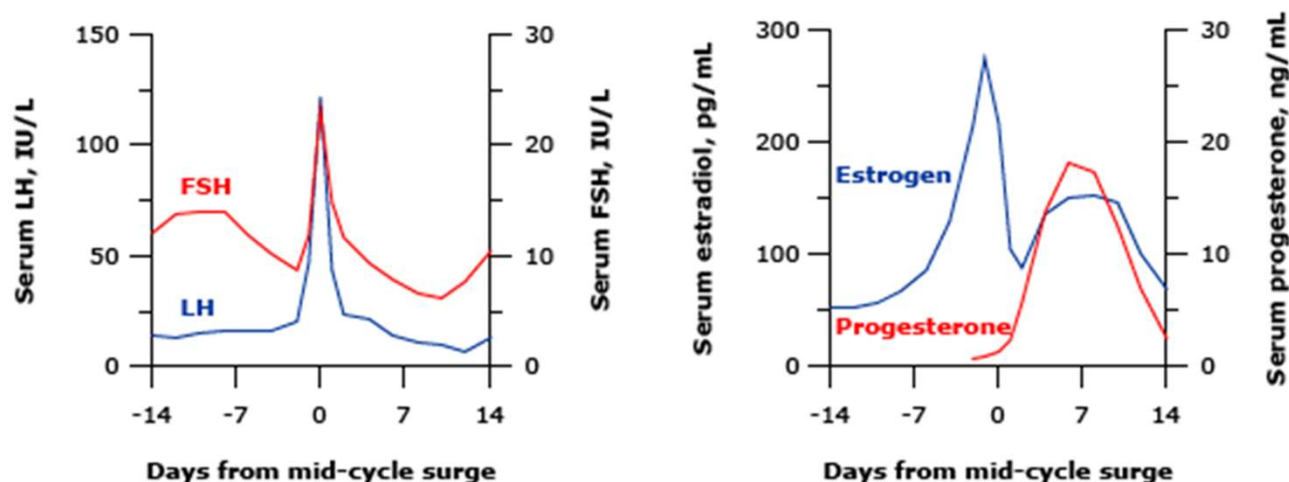
Fase ovulatoria

A seguito del picco LH scatenato da un picco di estradiolo → ovulazione





Hormonal changes during normal menstrual cycle



Sequential changes in the serum concentrations of the hormones released from the pituitary (FSH and LH; left panel) and from the ovaries (estrogen and progesterone; right panel) during the normal menstrual cycle. By convention, the first day of menses is day 1 of the cycle (shown here as day -14). The cycle is then divided into two phases: the follicular phase is from the onset of menses until ovulation, and the luteal phase is from ovulation until the next menses. To convert serum estradiol values to pmol/L, multiply by 3.67, and to convert serum progesterone values to nmol/L, multiply by 3.18.

LH: luteinizing hormone; IU: international units; FSH: follicle-stimulating hormone.

UpToDate®



Ovulazione

1) Rilievo delle mestruazioni, Temperatura basale, misurazione del progesterone → possono essere utilizzati per rispondere alla domanda **se l'ovulazione é avvenuta. Sono metodi piuttosto inaffidabili per stimare il momento dell'ovulazione**

2) La misura del follicolo e di LH possono essere utilizzate per verificare quando avviene l'ovulazione

Quando e come stimare il **periodo ovulatorio?** in donne con difficoltà al concepimento, donne con cicli irregolare, con mestruazioni particolarmente dolorose



Rilievo del calendario delle mestruazioni

Vengono registrati i giorni dove cominiciano e cessano le mestruazioni per alcuni mesi

Cicli di 25/35 giorni → sono generalmente cicli ovulatori

periodi più corti: riduzione della fase follicolare come tipicamente si osserva all'aumentare dell'età, o pure significativi di una fase luteale corta mettendo in evidenza che l'endometrio non ha tempo di prepararsi per accogliere l'ovulo fertilizzato

Periodi più lunghi: possibile anovulazione



Temperatura basale

il progesterone rilasciato dal corpo luteo dopo l'ovulazione ha un effetto potente sull'ipotalamo che reagisce aumentando la temperatura del corpo. Il monitoraggio giornaliero della temperatura può rivelare l'andamento della produzione del progesterone, dell'ovulazione quindi

Misurazione della temperatura sottolinguale ogni mattina, prima di uscire dal letto, prima di andare al bagno, prima di mangiare o bere.

Nel caso di un ciclo normale, la temperatura comincia a salire ½ giorni dopo l'aumento di LH e persiste ca. 10 giorni.

Viene usata in maniera retrospettiva identificando l'ovulazione avvenuta oppure come indicatore delle mestruazioni imminente (calo della temperatura)



labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Progesterone sierico

In genere misurato tra il giorno 18 e 24



Timing dell'ovulazione: il laboratorio

Per massimizzare la possibilità di concezione, è importante avere rapporti $\frac{1}{2}$ giorni prima dell'ovulazione

LH/Estradiolo: L'aumento di LH, si osserva tipicamente nel siero ca. 36 ore prima che l'ovulo venga espulso

Valore basale (ca giorno 10) LH/estradiolo/progesterone

Follow up (ca giorno 12): estradiolo possibilmente scende un po/ LH sale (si valuta il picco)/ progesterone ancora verosimilmente irrilevabili → si consiglia di avere rapporti

Conclusione del ciclo (ca giorno 21) → progesterone permette di valutare l'ovulazione avvenuta

Sindrome dell'ovaio policistico





introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) é una causa comune di infertilità femminile.

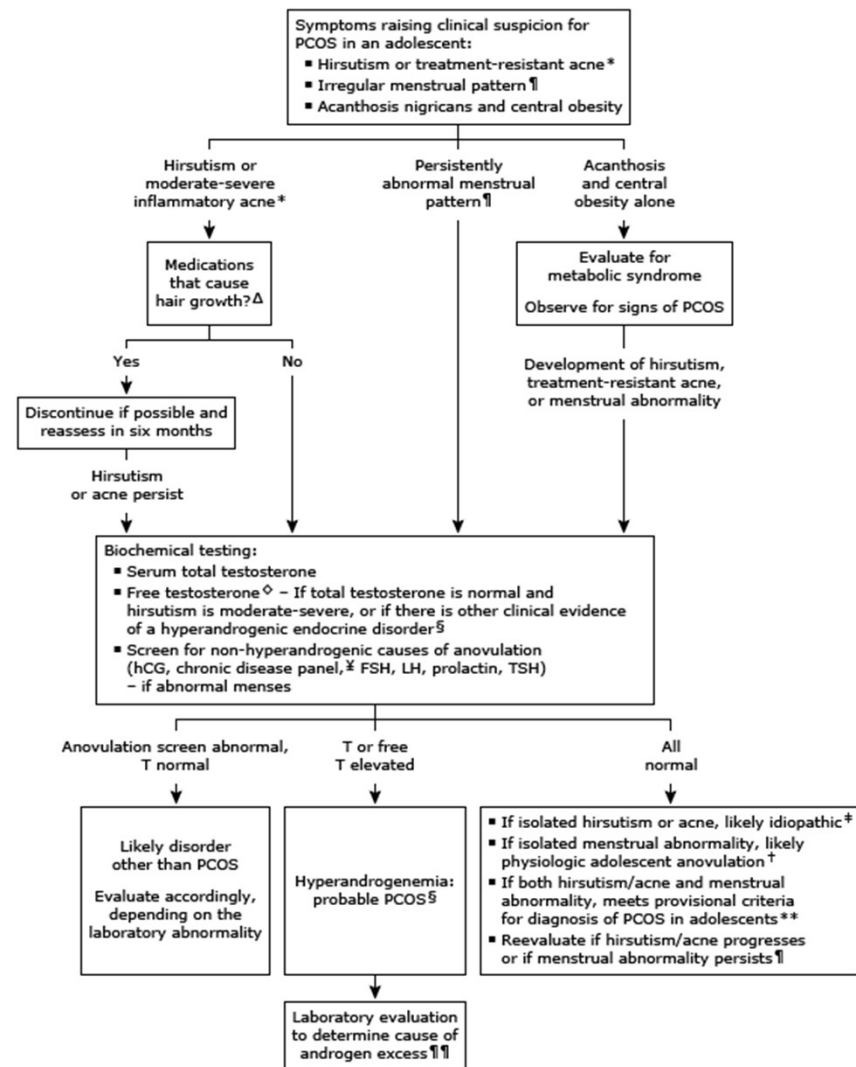
Spesso si palesa durante l'adolescenza

Si caratterizza da una disfunzione ovarica e iperandrogenismo

La diagnosi ha importanti implicazioni in quanto le pazienti sono a rischio di sindrome metabolica, diabete tipo 2, sviluppo di malattie cardiovascolari

Quando considerare una PCOS: nelle adolescenti con irsutismo, acne resistente ai trattamenti, dismenorrea, ev obesità

Per la diagnosi, la clinica é fondamentale





L'approccio diagnostico e il labor (molto semplificato)

Segni e sintomi: ciclo irregolare, irsutismo (vedi grading), acne

Laboratorio per iperandrogenemia: testosterone totale, testosterone libero → se elevati suggestivi per PCOS

Se testosterone elevato escludere altre cause (es gravidanza, disturbi tiroide visto che possono alterare SHBG quindi la concentrazione di testosterone)

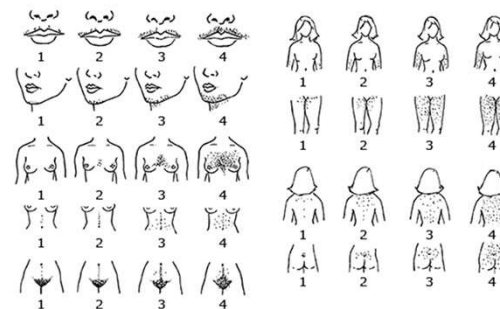
LH/FSH (ca 2.3): LH leggermente aumentato FSH diminuito

Misurazione: AMH che risulta possibilmente essere aumentato

Misurazione 17-alpha-idrossiprogesterone

DHEAS

Grading of severity of hirsutism in women



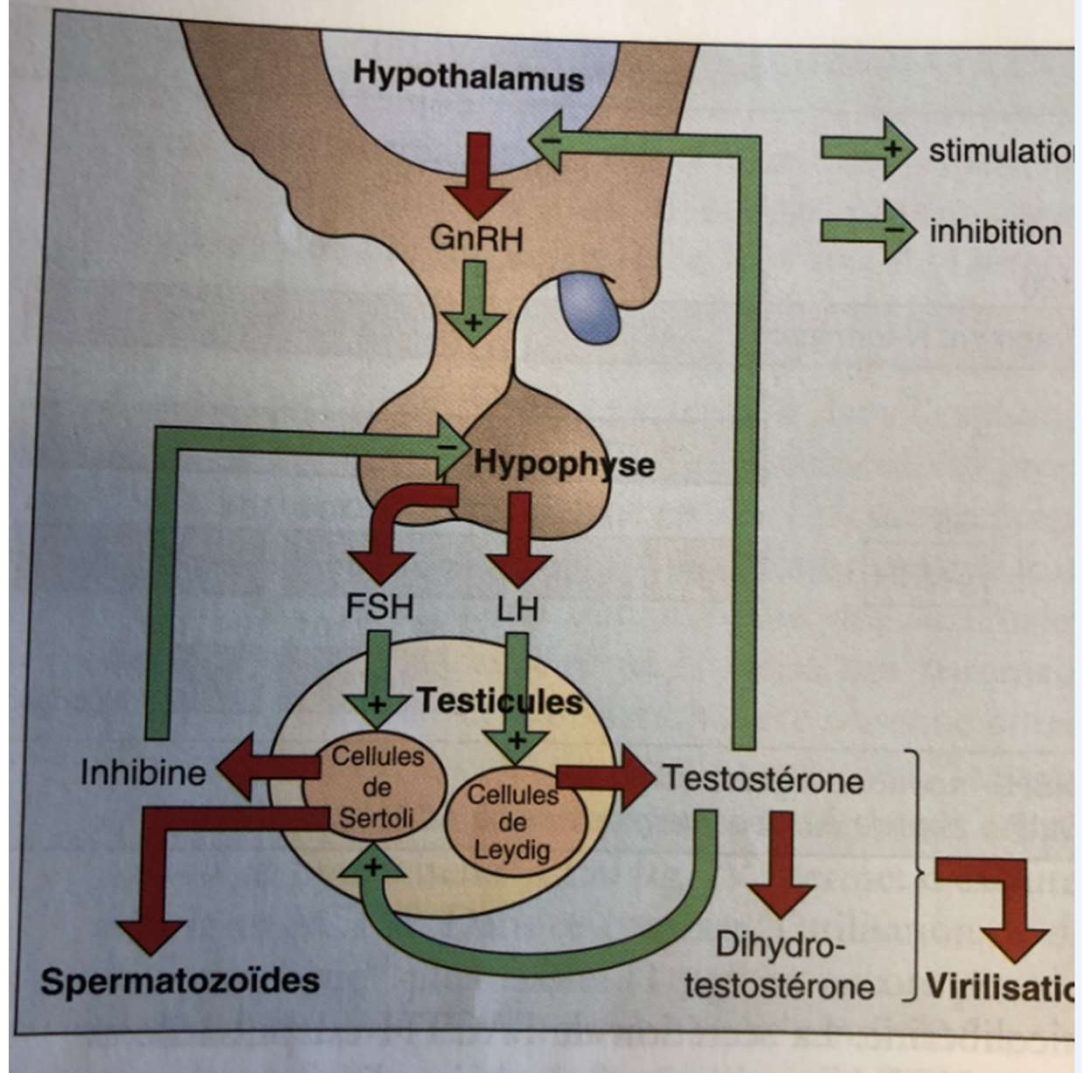
Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system. Each of the nine body areas that is most sensitive to androgen is assigned a score from 0 (no hair) to 4 (frankly virile), and these are summed to provide a hormonal hirsutism score. "Focal" hirsutism (score 1 to 7) is a common normal variant, whereas generalized hirsutism (score of 8 or more) is abnormal in the general United States population. The normal score is lower in Asian populations and higher in Mediterranean populations.

Reproduced with permission from: Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:815. Copyright © 1981 Elsevier.

Uomo e infertilità (alcuni esempi)



Chapitre 7 AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE 1





Infertilità maschile

Disturbi endocrinologici (2-5%)

Difetti testicolari primari nella spermatogenesi (65-80%)

Anomalie del trasporto di sperma (5%)

Infertilità maschile idiopatica (10-20%)



Test endocrinologici nell'infertilità maschile

Screening endocrinologici in uomini con una conta di spermatozoi bassa

!!!! Misurare il testosterone tra le 8-10 mattino!!!

TEST DI LABORATORIO DA RICHIEDERE: TESTOSTERONE FSH LH



Interpretazioni dei risultati

- 1) Testosterone basso, FSH/LH aumentati: ipogonadismo primario (compromette spermatogenesi e la funzione delle cellule di Leydig → cariotipo → Klinefelter)
- 2) Testosterone normale e LH/FSH aumentati: ipogonadismo primario senza disfunzione delle cellule di Leydig
- 3) Testosterone basso, FSH/LH basso o normale: ipogonadismo secondario (incapacità di produrre GnRH)



Problemi relativi all'interpretazione dei risultati immunologici

Spesso non standardizzati

Valori di riferimento?

Valori di consenso??



Late-onset-hypogonadism (LOH)

Definizione di LOH

- 1) Diminuzione della frequenza delle erezioni mattutine
- 2) Disfunzione erettile e
- 3) diminuzione di pensieri sessuali
- 4) Congiuntamente alla valutazione dei livelli di testosterone

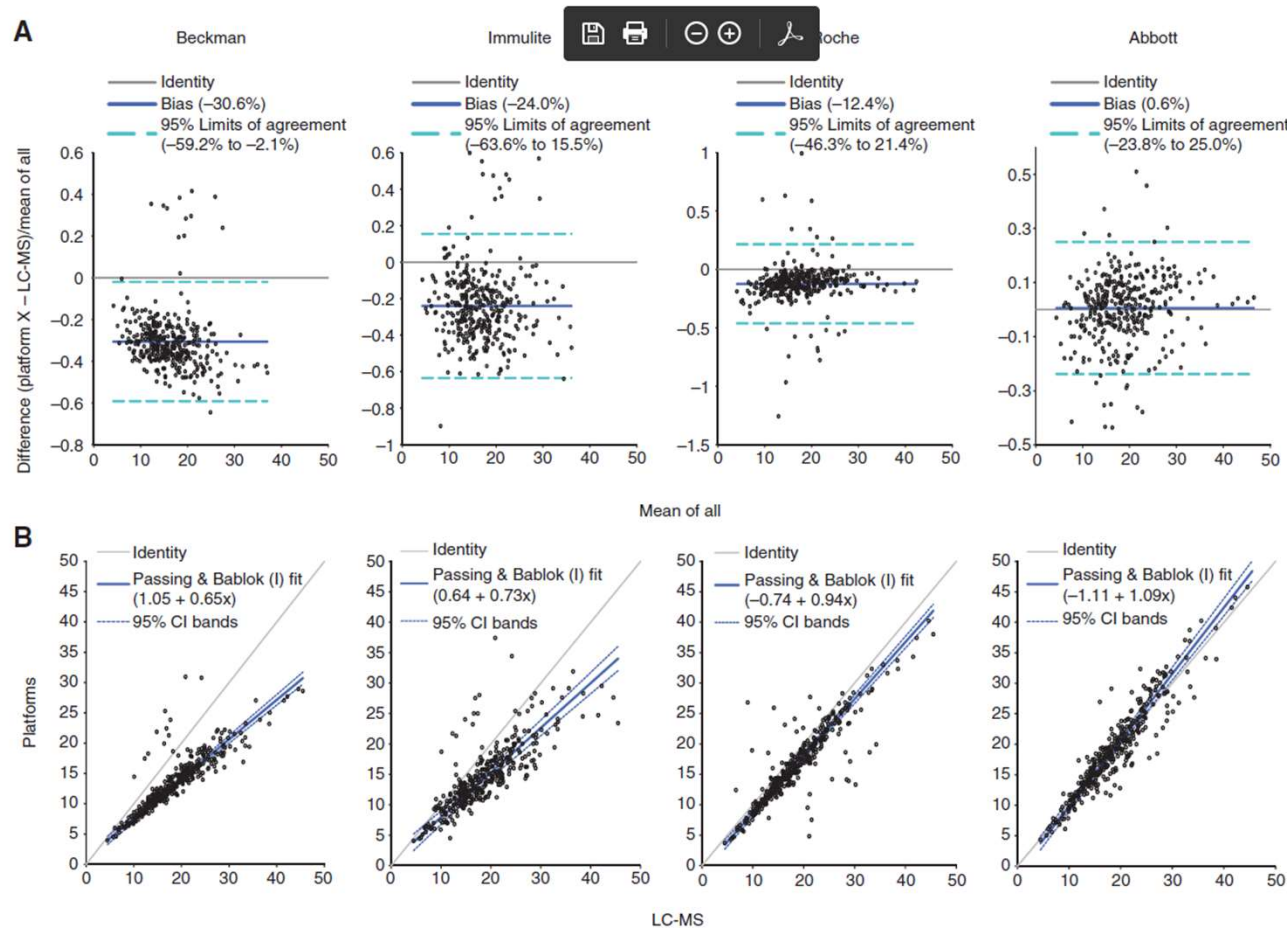


Figure 1: Interassay agreement and differences in serum testosterone levels between four commercial IMAs and LC-MS/MS. Bland-Altman plots (A): Y-axis depicts the % difference between values of the two measurements (IMA - LC-MS/MS/mean of all). Bias and limits of agreement are depicted as continuous and dashed line, respectively. The bias was -30.6% (95% CI -32.2 to -29.1) for Beckman, -24% (95% CI -26.2 to -21.9) for Immulite, -12.4% (95% CI -14.2 to -10.6) for Roche and 0.6% (95% CI -0.7 to 1.9) for Abbott. Passing-Bablok plots (B) for testosterone with four different IMAs and LC-MS/MS: Passing-Bablok equation and its confidence interval are depicted as continuous and dashed line, respectively. Constant and proportional bias for Beckman were 1.05 (95% CI 0.67-1.41) and 0.65 (95% CI



Table 2: Participants with a total T level <8 nmol/L, between 8–11 nmol/L and <11 nmol/L according to age groups.

	Beckman	Immulite	Roche	Abbott	LC-MS
Total samples	349	348	347	345	345
Samples <40 years	191	191	191	190	190
Samples with total T level <8 nmol/L (all)	31 (18%)	23 (13%)	19 (11%)	15 (9%)	10 (6%)
Samples with total T level < 8 nmol/L (<40)	12 (6%)	11 (6%)	9 (5%)	8 (4%)	5 (3%)
Samples with total T level 8–11 nmol/L (all)	73 (21%)	61 (18%)	36 (10%)	20 (6%)	27 (8%)
Samples with total T level 8–11 nmol/L (<40)	40 (21%)	30 (16%)	16 (8%)	12 (6%)	17 (9%)
Samples with total T level < 11 nmol/L (all)	105 (30%)	84 (24%)	55 (16%)	35 (10%)	37 (11%)
Samples with total T level < 11 nmol/L (<40)	52 (27%)	41 (21%)	25 (13%)	20 (11%)	15 (8%)

Values measured in the -all age- group are displayed in bold.



Table 5: Reference ranges of total testosterone (nmol/L) for each analytical assay, according to age and BMI (kg/m²).

Reference ranges, nmol/L	BMI 18.5–29.9 and age <40 years	BMI 18.5–29.9, all ages	All BMI, all ages
Beckman	6.66–27.491	6.589–27.020	6.06–25.085
Immulite	6.847–29.100	6.372–28.340	6.022–28.083
Roche	7.36–36.38	7.28–33.73	6.01–31.81
Abbott	8.007–43.070	7.135–40.493	7.126–36.959
LC-MS	9.038–41.310	8.401–38.450	7.495–34.757



Riflessione generale

Su quali aspetti bisogna porre attenzione guardando ai metodi immunologici

Prolattina





Prolattina

Poliptide

Funzione principale: iniziazione e mantenimento della lattazione

Un suo aumento lo si osserva in caso di tumori secernenti la prolattina ma anche in caso di tumori che bloccano il flusso sanguigno all'ipotalamo e conseguentemente l'afflusso di dopamina che ha un effetto inibente sulla secrezione della prolattina

In assenza di dopamina, la produzione di prolattina é autonoma

La secrezione aumenta durante la gravidanza

Deficit rari ma ci sono: per esempio insufficienza alla lattazione



iperprolattinemia

Anomalia endocrinologica frequente

Causa di infertilità, anche nell'uomo: impotenza nell'uomo, irregolarità nel ciclo nelle donne

➔ Attenzione in caso di prolattina elevata, cosa dovrebbe essere considerato?



Causes

Physiologiques

Stress, sommeil, grossesse, allaitement

Iatrogènes

Antagonistes des récepteurs dopaminergiques, par exemple phénothiazines, halopéridol

Agents antihypertenseurs, par exemple méthyldopa, réserpine

Autres, par exemple estrogènes, TRH

Atteintes hypophysaires

Tumeurs sécrétant de la prolactine (prolactinomes)

Tumeurs bloquant l'inhibition dopaminergique de la sécrétion de prolactine

Section de la tige pituitaire et chirurgie

Autres

Hypothyroïdie

Sécrétion ectopique

Insuffisance rénale chronique

Signes cliniques

Chez la femme

Oligoménorrhée, aménorrhée

Infertilité

Galactorrhée

Chez l'homme

Impuissance

Infertilité

Gynécomastie

ACTH





ACTH

Ormone adrenocorticotropo

Poliptide

Stimola la produzione di glucocorticoidi surrenali (cortisolo)

La sua regolazione deriva dalla secrezione della corticotropina CRH

La secrezione è pulsatile con un picco alle 8 del mattino e un minimo durante la notte

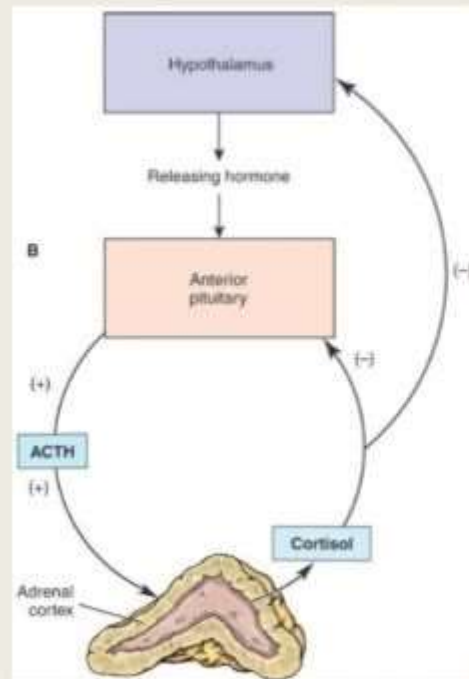
Lo stress aumenta la secrezione e il cortisolo la diminuisce

Aumento: tumori ipofisari (malattia di Cushing)

Diminuzione: spesso fenomeno isolato o, più frequentemente, nell'ambito di un'insufficienza ipofisaria globale



Cortisol: Negative Feedback Loop



Releasing hormone



ACTH



Cortisol



Negative feedback by
cortisol

Copyright © 2011, 2007 by Saunders,
an imprint of Elsevier Inc. All rights
reserved.

29



Caso clinico

Ragazza 17 anni sposata, letargica da 2 mesi

Vertigini al momento del risveglio

Pigmentazione boccale

Pressione arteriosa normale da sdraiata, ma scende drasticamente in piedi

Iposodiemia, ipercaliemia



Test Synachene

Cortisolo basale: 150 nmol/L

Cortisolo dopo somministrazione del medicamento (30 min): 160 nmol/L

Cortisolo dopo somministrazione del medicamento (60 min): 150 nmol/L

ACTH basale: 500ng/L (<50 ng/L)

Diagnosi: insufficienza surrenalica primaria. I sintomi regrediscono dopo somministrazione con glucocorticoidi e mineralcorticoidi

Ipotensione ortostatica é una manifestazione frequente di insufficienza surrenalica (secondaria a una diminuzione volemica causata dal defici di aldosterone che porta una perdita di sodio. Tuttavia non sempre si nota un'iponatriemia. Il deficit di aldosterone é responsabile della ritenzione di potassio



Caso clinico

Uomo 35 anni

Spossatezza

Aspetto «cushinoide»: obesità faciotroncolare

Ipereso

Striae addominali

Viso a «luna»



labor

Sodio 136

Potassio 3.2

Bicarbonato 33

Glicemia a digiuno 7.5

Cortisolo sierico (ore 9): 930

Cortisolo sierico (mezzanotte): 300

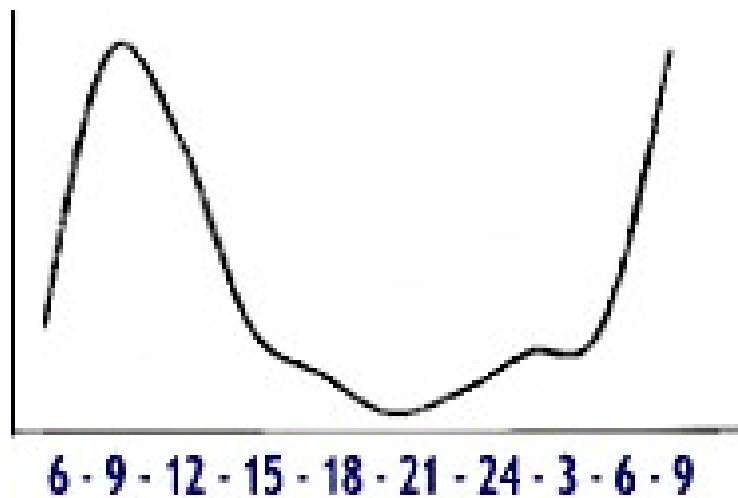
ACTH plasmatico (ore 9): 130 ng/ml (< 50)

Cortisolo 24 ore elevato

Quali analisi fare?



ritmo circadiano del cortisolo





Test al desametasone

Cortisolo sierico dopo somministrazione di desametasone (dosaggio basso) 880

Cortisolo sierico dopo somministrazione di desametasone (dosaggio alto): 320



Commento al labor

Malattia di Cushing: clinica tipica, cortisolo aumentato, assenza di ritmo circadiano del cortisolo →
iperfunzionamento surrenalico

IL quadro clinico era chiaro: era ev. Possibile fare un depistaggio con il test al desametasone sulla notte

Nella malattia di Cushing, l'ipofisi resta sensibile al feedback dei glucocorticoidi

Nella sindrome di Cushing dovuta a tumori surrenali così come nelle secrezioni ectopiche di ACTH, non c'è
generalmente risposta al desametasone, visto che la produzione di ACTH ipofisario è pressoché nulla.

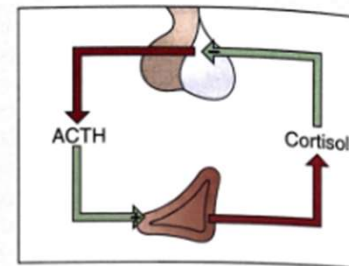
L'alcalosi ipocaliémica è dovuta alla perdita renale di potassio e l'ipertensione è dovuta alla ritenzione di
sodio



a. Normal

Production de cortisol par le cortex surrénalien stimulée par l'ACTH

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH par l'hypophyse

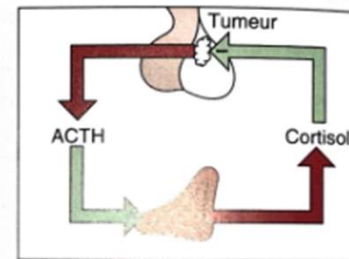


b. Maladie de Cushing

Sécrétion d'ACTH augmentée

Hypophyse insensible au rétrocontrôle négatif par les taux normaux de cortisol

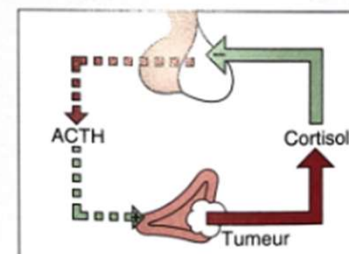
Nécessité de taux de cortisol plus élevés pour obtenir un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH



c. Tumeurs surrénaliennes

Production autonome de cortisol

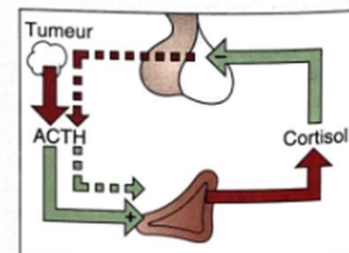
La cortisolémie élevée inhibe la sécrétion d'ACTH



d. Sécrétion ectopique d'ACTH

L'ACTH sécrétée à taux élevés par la tumeur détermine une surproduction de cortisol

Inhibition de la sécrétion hypophysaire d'ACTH





NORTH CLIN ISTANB 2019;6(1):53-58
doi: 10.14744/nci.2018.83584

Efficiency of inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease and comparison with magnetic resonance imaging

Tumay Bekci, **Umit Belet**, **Aysegul Idil Soylu**, **Fatih Uzunkaya**,
 Mesut Ozturk, **Aysegul Atmaca**

Department of Radiology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey



procedimento

Inferior petrosal sinus sampling (IPSS) viene utilizzato per la focalizzazione, lateralizzazione di lesioni ipofisarie non chiare all'imaging

Catetere viene inserito, a partire dalla vena femorale, per incanulare gli orifizi del seno petroso

Si effettua un prelievo basale e dopo iniezione di CRH si continua con i prelievi dai differenti siti per tempi diversi al fine di misurare la produzione di ACTH

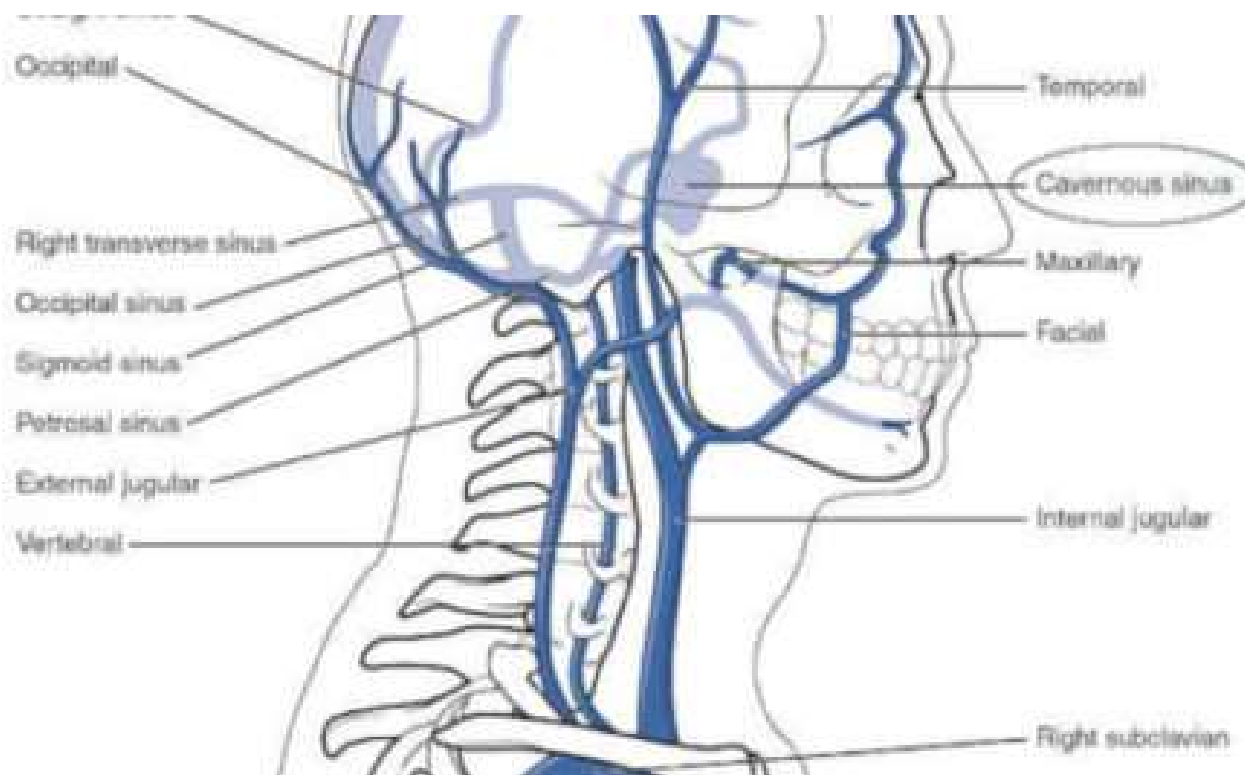




TABLE 1. Diagnostic performance of MRI and IPSS before CRH and after CRH stimulation

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive	Negative predictive
	%	%	%	%
IPSS-Before CRH	93.3	100	100	33.3
IPSS-After CRH	100	100	100	100
MRI	56	100	100	7.14

MRI: Magnetic resonance imaging; IPSS: Inferior petrosal sinus sampling; CRH: Corticotrophin releasing hormone.



Caso Clinico

Uomo 50 anni a seguito di una lipotimia cade a terra, picchia la testa

A seguito della perdita di coscienza, si chiama l'ambulanza che lo trasporta all'ospedale

L'esame fisico non mostra nulla di particolare

Anamnesi remota

- Nei mesi precedenti calo di libido, non si rade così frequentemente come prima
- Perdita di pelosità ascellare e pubica
- Giramenti di testa al risveglio



Caso clinico

Cortisolo ore 9: 300 nmol/L

GH: <2mU/L

FT4 12 pmol/L

TSH 2 mU/L

Testosterone 4 nmol/L

LH < 1.5 U/L

FSH < 1 U/L

Prolattina < 50U/L



Quadro compatibile con un ipopituitarismo

I test di laboratorio confermano la diagnosi

GH, gonadotropine, prolattina: valori non dosabili

La diminuzione del testosterone é secondaria al defici di gonadotropine

Il valore del T4 al limite basso viene corrisposto da un TSH perfettamente centrato

Hypopituitarisme		
Causes		
Tumeurs		
Tumeurs hypophysaires :		
Adénomes		
Craniopharyngiomes		
Tumeurs cérébrales :		
Primaires		
Secondaires		
Causes diverses		
Sarcoidose		
Histiocytose X		
Hémochromatose		
Affections hypothalamiques		
Tumeurs		
Perturbations fonctionnelles, comme l'anorexie mentale et le jeûne, déterminant un hypogonadisme hypogonadotrope réversible		
Déficit isolé en GH et gonadotrophines dû à l'altération de la sécrétion des hormones de libération hypothalamiques correspondantes		
	Atteintes vasculaires	
	Nécrose du post-partum (syndrome de Sheehan)	
	Nécrose ischémique, notamment tumorale	
	Hypotension sévère	
	Artérite temporale	
	Causes traumatiques	
	Causes infectieuses	
	Méningite, en particulier tuberculeuse	
	Syphilis	
	Causes iatrogènes	
	Chirurgie	
	Radiothérapie des tumeurs crâniennes	
	Traitement prolongé par les glucocorticoïdes ou les hormones thyroïdiennes, provoquant une suppression de l'ACTH et de la TSH, respectivement	
Signes cliniques		
Hormones	Manifestations du déficit	
Hormone de croissance	Enfant :	Retard de croissance
	Adulte :	Diminution de la force et de la masse musculaires
		Sensation de mal-être
		Ostéopénie
		Profil lipidique athérogène
		Accentuation de toute tendance à l'hypoglycémie
Prolactine	Insuffisance de lactation	
Gonadotrophines	Enfant :	Puberté différée
	Femme :	Oligoménorrhée, infertilité, atrophie mammaire et vulvovaginale
	Homme :	Impuissance, azoospermie, atrophie testiculaire
	Dans les deux sexes :	Diminution de la libido, dépilation, rides cutanées
ACTH	Perte de poids, faiblesse, hypotension, hypoglycémie et autres signes de déficit en glucocorticoïdes, en général début insidieux sauf en situation de stress ; diminution de la pigmentation cutanée ; perte de la pilosité pubienne et axillaire chez la femme	
TSH	Perte de poids, intolérance au froid, fatigue, etc.	
Vasopressine	Soif, polyurie	

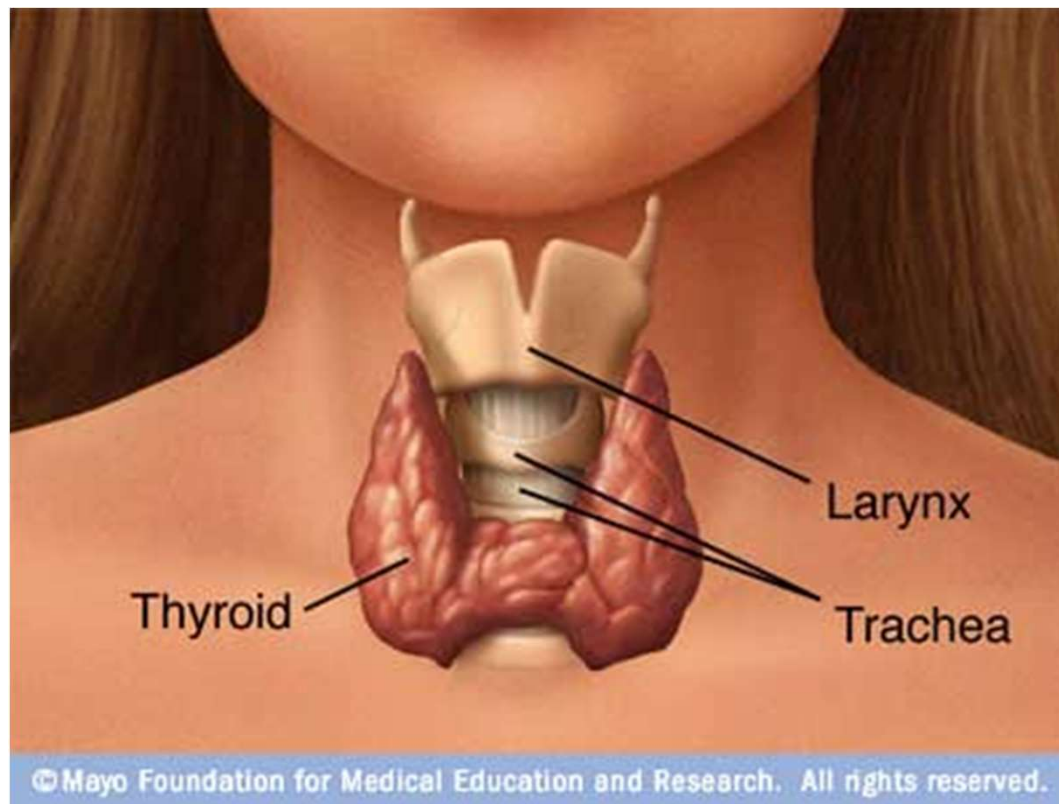
Figure 7.8 Causes principales et signes cliniques d'hypopituitarisme. ACTH : hormone adrénocorticotrope ; GH : hormone de croissance ; TSH : hormone thyroïdienne.

TSH





La tiroide





La tiroide

Ghiandola a forma di farfalla del peso di ca. 15-20 g

Ghiandola composta da due lobi collegati l'uno all'altro

L'unità funzionale della tiroide sono i follicoli che circondano una sostanza amorfa chiamata colloide (contenente tireoglobulina iodata)

I follicoli sono situati nel tessuto stromale che contiene vasi sanguigni e fibre nervose



Funzioni della tiroide

Gli ormoni della tiroide influiscono molti organi:

- Crescita, differenziazione del SNC
- Sistema scheletrico
- Sistema cardio-vascolare
- Sistema GI
-
- **Metabolismo basale**, influenzato direttamente dalla tiroide



La tiroide: introduzione

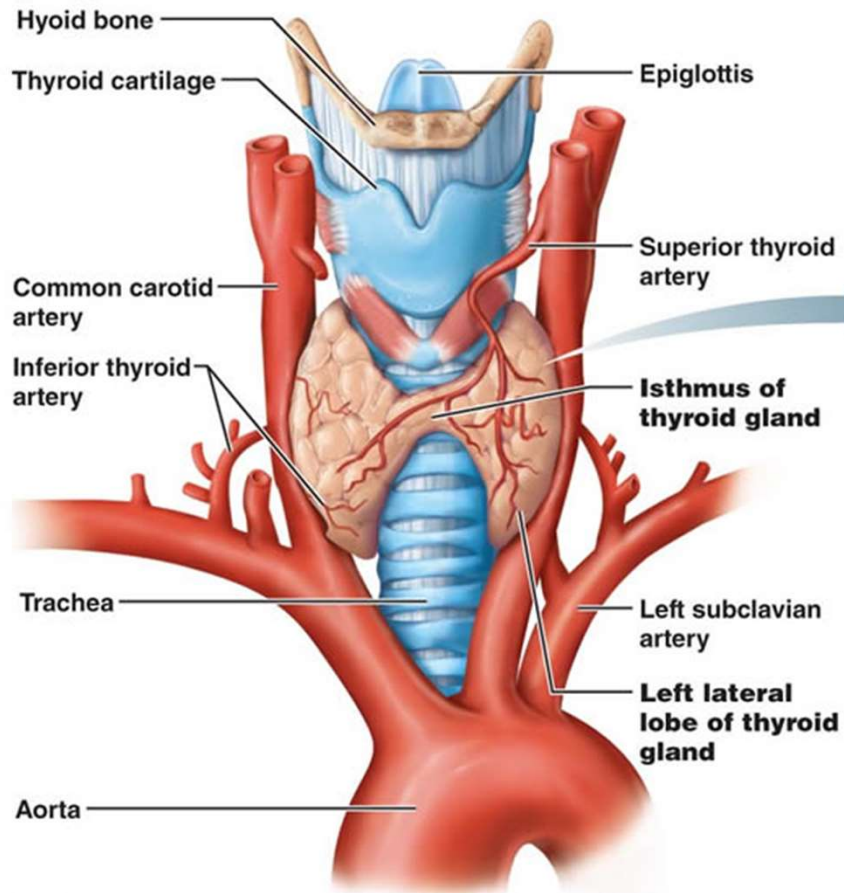
A partire dalla 12ma settimana di vita la ghiandola è completamente funzionale

Ha una struttura follicolare che comprende circa 3 mio di follicoli

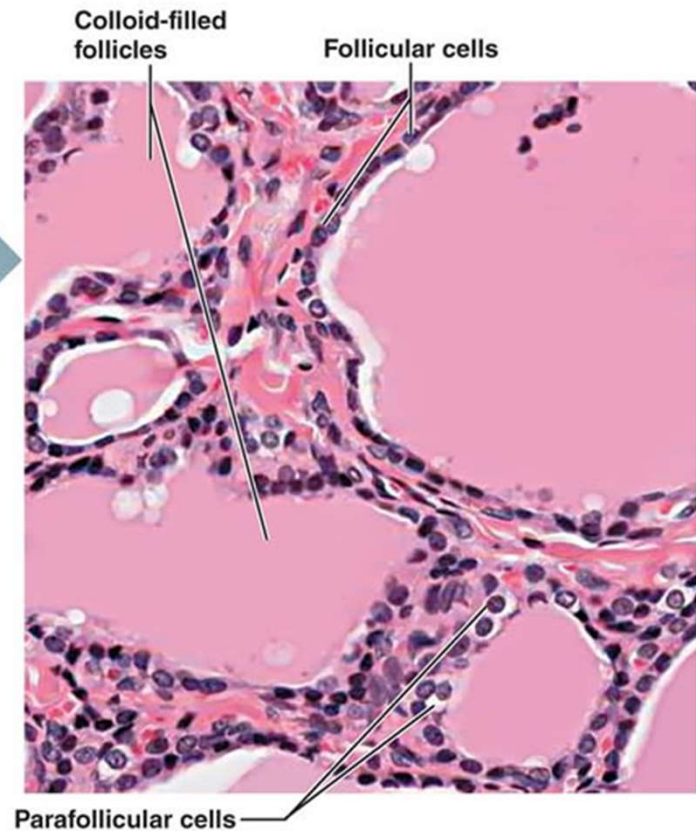
Ogni follicolo (tireocita) è composto da una nicchia di cellule epiteliali a doppia polarità

I follicoli racchiudono una sostanza colloidale ricca di una glicoproteina iodata: la tireoglobulina

ANATOMIA DELLA TIROIDE



(a) Gross anatomy of the thyroid gland, anterior view



(b) Photomicrograph of thyroid gland follicles (145x)

© 2013 Pearson Education, Inc.



Funzioni della tiroide

Sintesi di ormoni iodati

Gli ormoni della tiroide controllano il metabolismo generale, lo sviluppo e la differenziazione tissutale

Il parenchima para-follicolare contiene le cellule C responsabili della produzione di calcitonina coinvolta nel metabolismo CaxP



Gli ormoni della tiroide: apporto alimentare

Di estrema importanza per la sintesi degli ormoni è l'apporto di iodio

Il bisogno di iodio varia dai 100/150 μ g al giorno fino ad arrivare a 200 durante la gravidanza

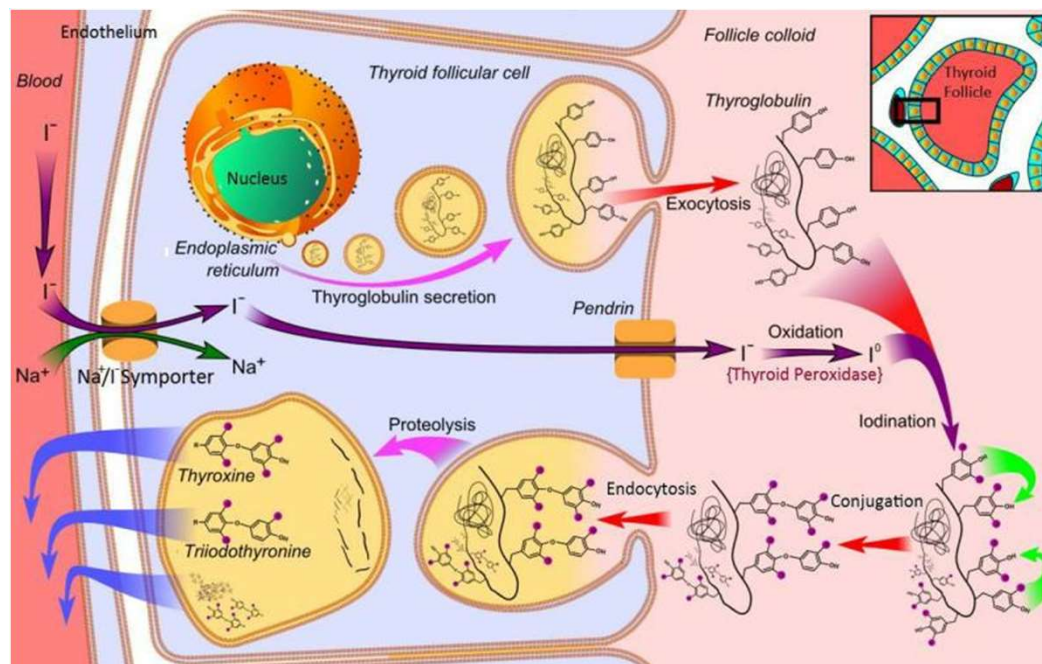
Il sale iodato può portare un apporto di ca. 30 μ g (valore indicativo)

Lo iodio alimentare viene ridotto in ioduro nello stomaco e assorbito a livello intestinale

Lo ioduro viene captato dalla tiroide, l'eccesso eliminato per via renale



Ormoni della tiroide: la sintesi





Step della sintesi degli ormoni della tiroide

Iodio captato nei follicoli: la tiroide capta ca. 100µg al giorno e contiene ca 10 mg di iodio dei 25 corporei.

La tireoglobulina (TG) è una molecola di 660 kDa, sintetizzata esclusivamente dalla tiroide ed è costituita da due sottounità identiche.

La iodazione della TG viene eseguita sotto azione della TPO

Gli ioduri vengono ossidati in I° grazie alla TPO

I radicali si fissano su certi residui di tirosina della TG

Si formano due molecole: mono-iodotyrosyl (MIT) e di-iodotyrosyl (DIT)

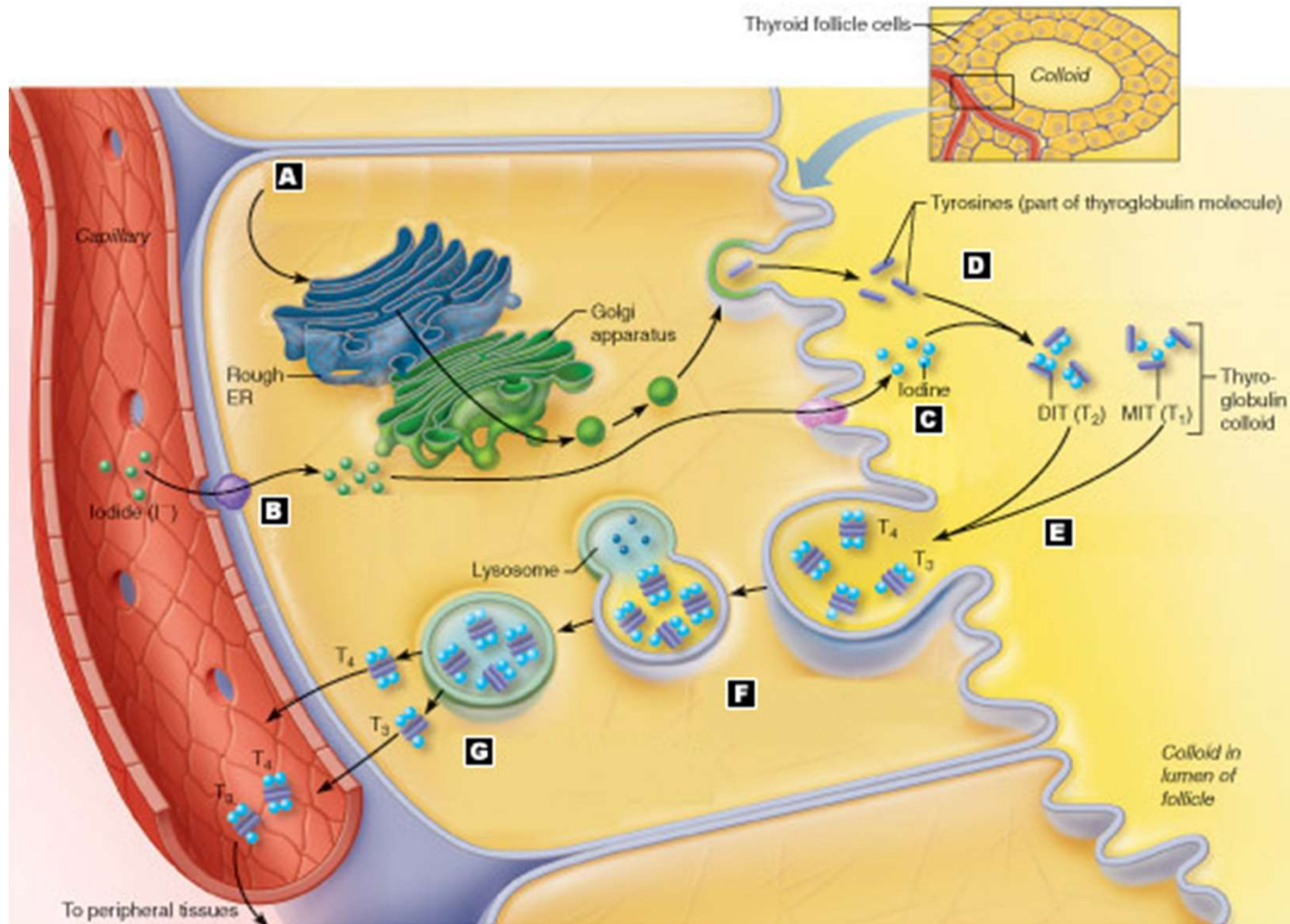
MIT e DIT, sempre all'interno della struttura della TG, a seguito di un linking, portano alla formazione di T3/T4

T3 deriva da un processo di condensazione di 1 MIT e 2 DIT

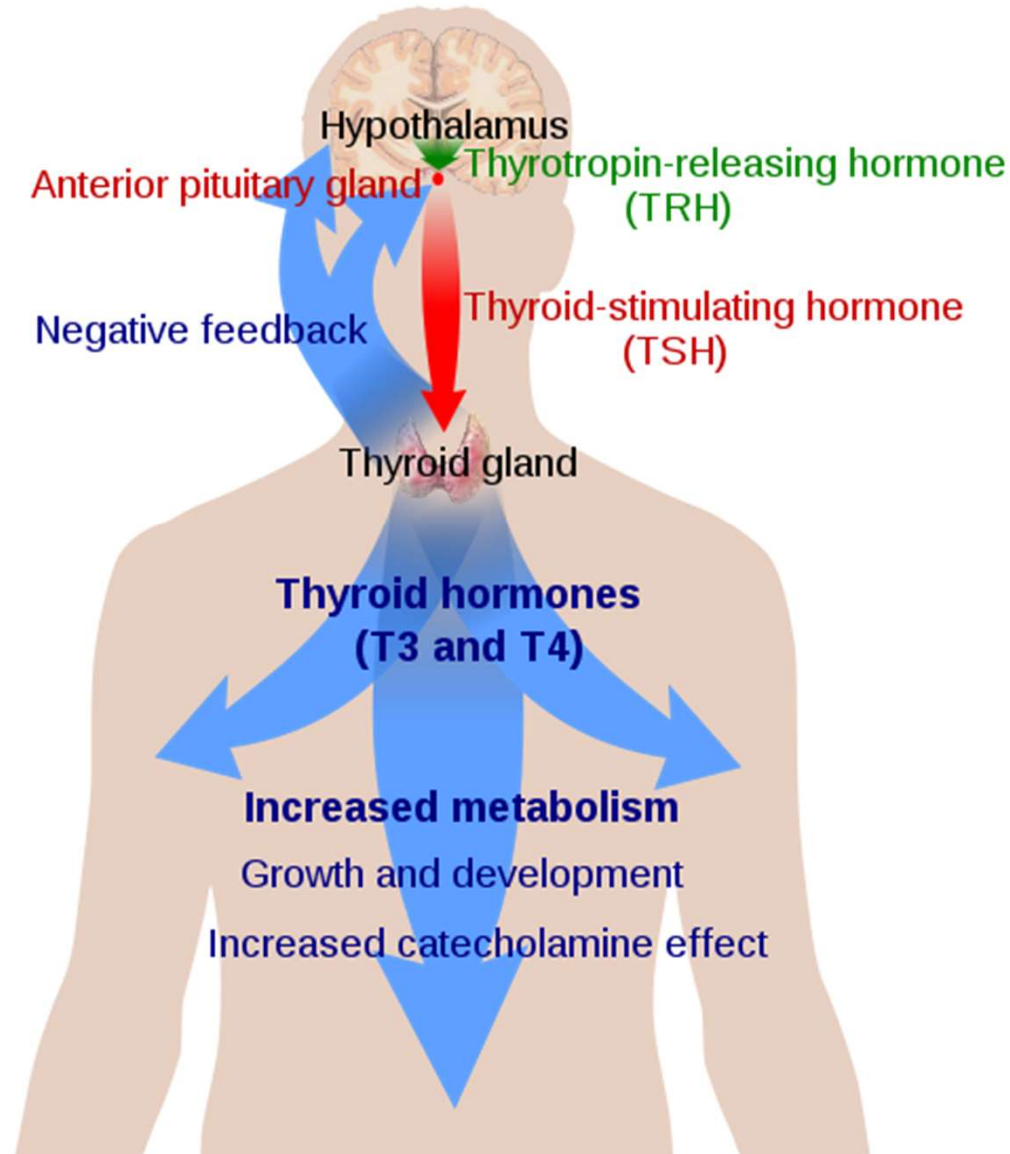
T4 deriva da un processo di condensazione di 2 DIT

In circolo si trovano T4 e T3

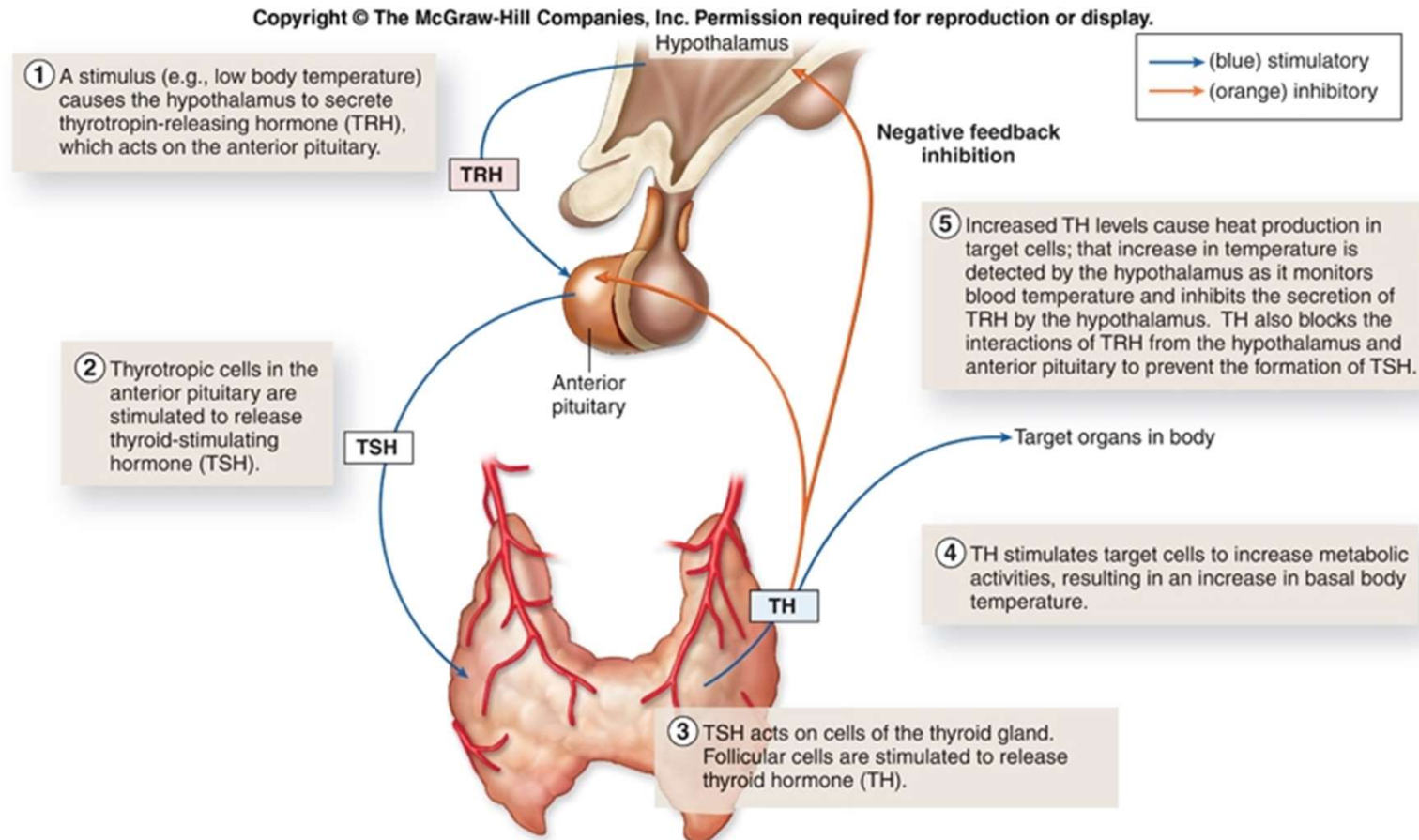
SINTESI DEGLI ORMONI DELLA TIROIDE



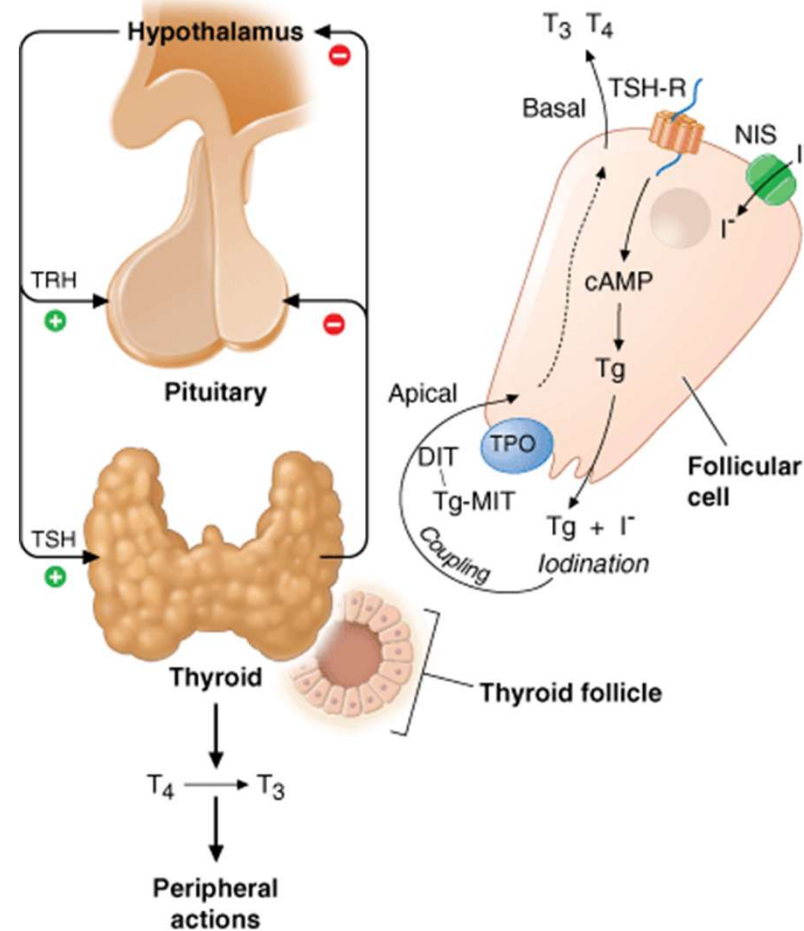
Thyroid system



REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DEGLI ORMONI DELLA TIROIDE



LA SINTESI DEGLI ORMONI



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Biosintesi ormoni tiroide in breve: asse ipotalamo-ipofisario

Sotto controllo del TSH (glicoproteina di 28 kDa con due sotto unità $\alpha/\beta \rightarrow$ specifica)

TSH lega il recettore sulle membrane dei tireociti (TSH-R) attivando una cascata di trasduzione cellulare tramite cAMP

Il TSH permette anche un aumento della captazione di iodio e dell'irrorazione sanguigna.

A concentrazione alte di TSH: iperplasia della tiroide

La secrezione del TSH dipende dalla secrezione di TRH (Thyrotropin releasing Hormone o tireoliberina)

La secrezione del TRH dipende dagli ormoni della tiroide ma anche da altri fattori come il freddo, lo stress, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina....!!!attenzione all'interpretazione dei risultati in urgenza

Androgeni/glucocorticoidi: inibiscono ipofisi

Estrogeni: stimolano ipofisi

B-bloccanti inibiscono il sistema dell'adenilataciclasi $\rightarrow$ inibizione della produzione possibile



Trasporto degli ormoni della tiroide nel sangue

Tre proteine coinvolte nel legame:

- Thyroxin-binding PreAlbumine (TBPA): molto affini agli ormoni, circolano in basse concentrazioni
- Thyroxin-binding globulin (TBG): molto affine agli ormoni, circola in concentrazioni basse
- Albumina: concentrazioni elevate, poco affine

Di sintesi epatica



Trasformazione di T4 in T3

T4 (tetra-iodotironine = tiroxina): prodotto principale del tessuto della tiroide, precursore di T3

T3 (tri-iodiotrionine): prodotto di deiodazione di T4. La conversione avviene negli organi periferici come fegato, reni, muscoli grazie all'azione dell'enzima tiroxine 5' deiodase

Il processo di trasformazione di T4 produce sì T3 ma anche T3r (reverse) un ormone senza attività biologica.

Nel soggetto normale: T4 rappresenta l'attività della tiroide, il T3 rappresenta l'ormone attivo



Azione degli ormoni della tiroide

Penetrano la membrana cellulare

Legano recettore nucleare che ha più affinità per il T3 → attività aumentata di RNApolimerasi e di kinasi

Tutti i tessuti sono sensibili all'azione degli ormoni della tiroide.

- Accelerano il metabolismo basale (glucidi, proteine, lipidi)
- Crescita ossea
- Digestione
- Eritropoiesi
- Sviluppo comportamentale e intellettuale
- Cfr... clinica del paziente con disfunzioni tiroide



labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Catabolismo periferico

Gli ormoni della tiroide sono degradati a livello epatico e renale

Ormoni vengono coniugati con acido glucuronico → eliminazione per via biliare, idrolizzate a livello intestinale



labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Valutazione della funzionalità della tiroide

Assolutamente importante un'anamnesi clinica (storia del paziente, visita medica...)

Esplorazione laboratoristica dei parametri principali (TSH→T4→T3 in alcuni casi rari T3r)



http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_DIL_LAB_99.1_Rev.2.pdf

Stabilità degli analiti con emivite

Parametro	Emivita	Stabilità a RT	Stabilità siero (-20)	Stabilità siero (4-8)	Stabilità siero (20-25)
TSH	Min	7 giorni	3 mesi	3 giorni	1 giorno
T4	6 mesi	7 giorni	1 mese	7 giorni	5 giorni
T3	19 ore		3 mesi	8 giorni	2 giorni



Dosaggio del TSH (tireotropina)

Ormone glicoproteico composto da due catene: alpha e beta

La catena alpha è comune ad altri ormoni (es LH, FSH,..)

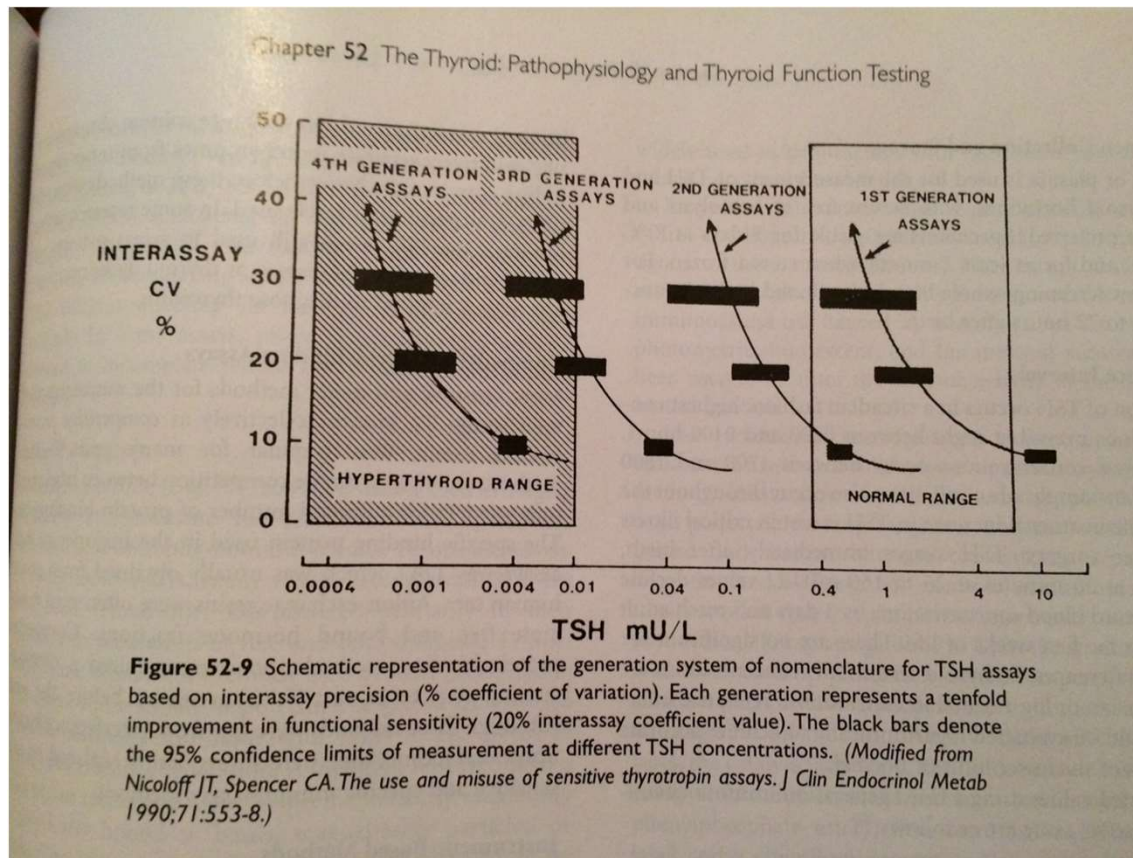
Il principio del test è un immunodosaggio in chemiluminescenza con particelle paramagnetiche

Test di 3 generazione

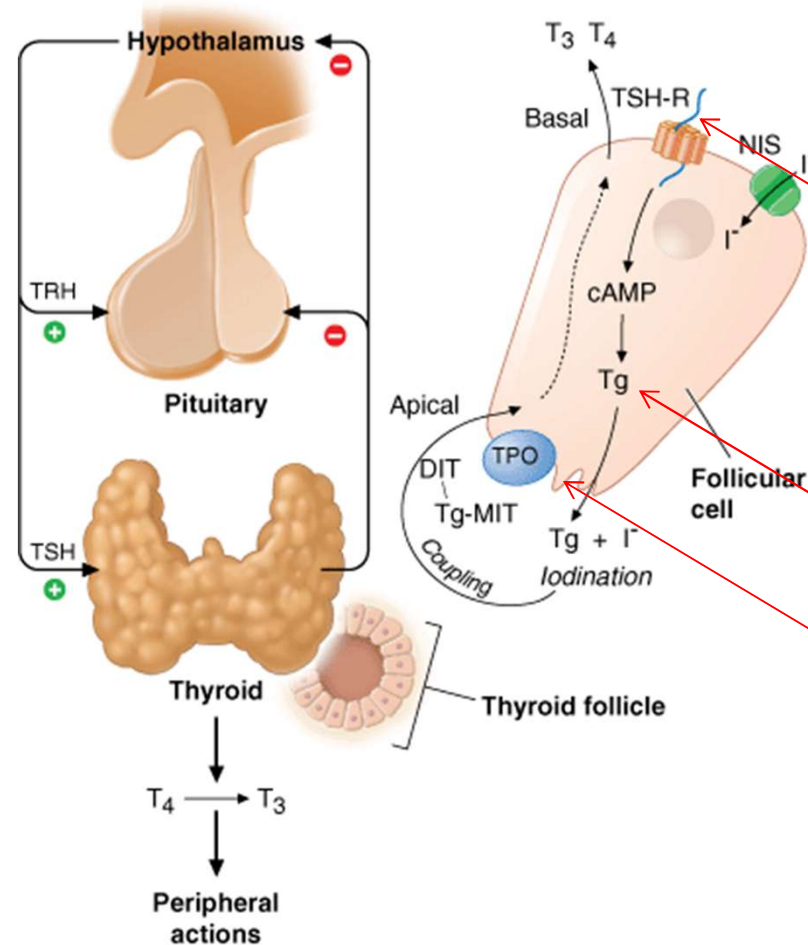
Gli anticorpi determineranno la catena alpha o beta?



Test immunologici del TSH: dalla prima alla quarta generazione



REGOLAZIONE DELLA SINTESI DI ORMONI TIROIDEI



→ Molecole coinvolte
nell'autoimmunità
Della tiroide

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J;
Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Anticorpi anti-tirodie

- **Anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO, TPOAk)**
- **Anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg, TgAk)**
- **Anticorpi anti-recettore del TSH (AbTSH-R, TRAb, TRAk)**



Caso Introduttivo 1

Donna 39 anni

Si presenta dal curante per “nodulo” indolente nel collo.

Il processo di sviluppo del nodulo è stato valutato dalla paziente come un processo lento.

Lo screening tiroideo ha rivelato :

- TSH nella norma
- T3 nella norma
- T4 nella norma
- Tuttavia: anti-TPO estremamente elevati

L'esame fisico rivela una tiroide ingrossata



Tiroidite di Hashimoto

Più comune nelle donne

Al momento della prima visita i pz sono eutiroidici (75%), oppure con ipotiroidismo (20%) solo una quota ridotta di pz di presenta con sintomi di ipertiroidismo (5% → hashitossicosi, simile alla malattia di Grave)

Il sistema immunitario coinvolge cellule T dirette contro epitopi della ghiandola

Il “gozzo” risulta dalla concomitante infiltrazione di linfociti e da un certo grado di ipertrofia della tiroide

La distruzione cellulare avviene attraverso il processo apoptotico

DD: tiroidite di De Quervain → di probabile origine virale, anticorpi contro la tiroide a titolo basso, eventualmente il pz sviluppa un myxedema

Anti-TPO in genere positivi (5% ca. della popolazione negativa)



M. Basedow

= tireotossicosi

5-10x più frequente nelle donne

Quasi tutti i pz hanno auto-anticorpi contro il TSH-R ==TRAK

Circa la metà dei pz mostrano esoftalmo





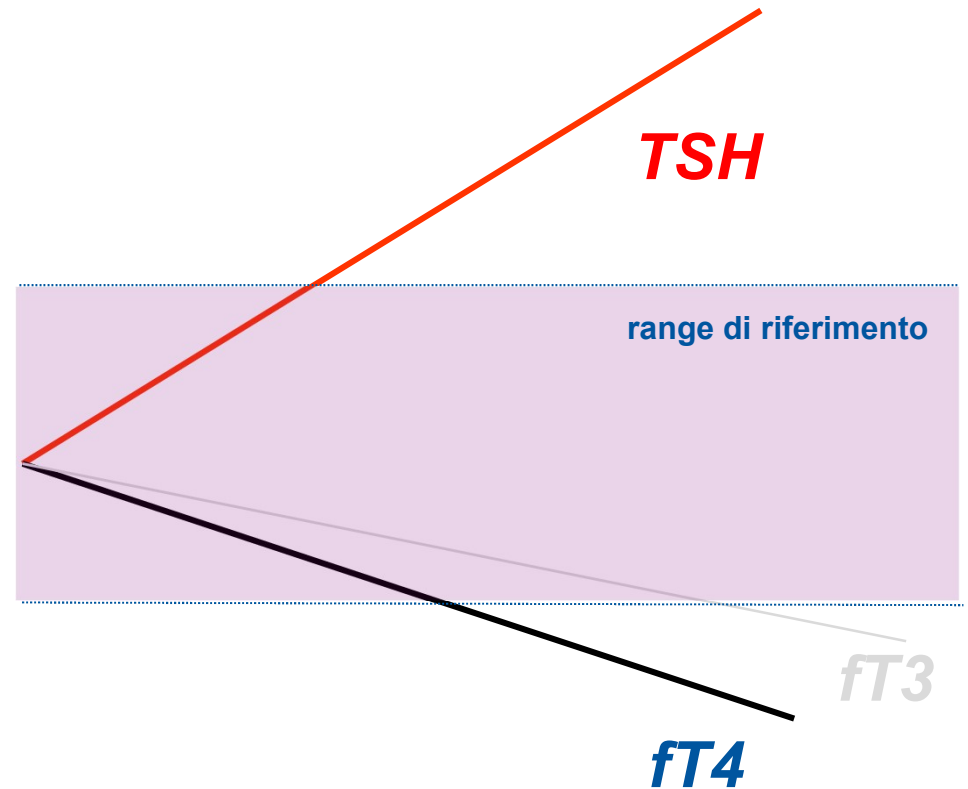
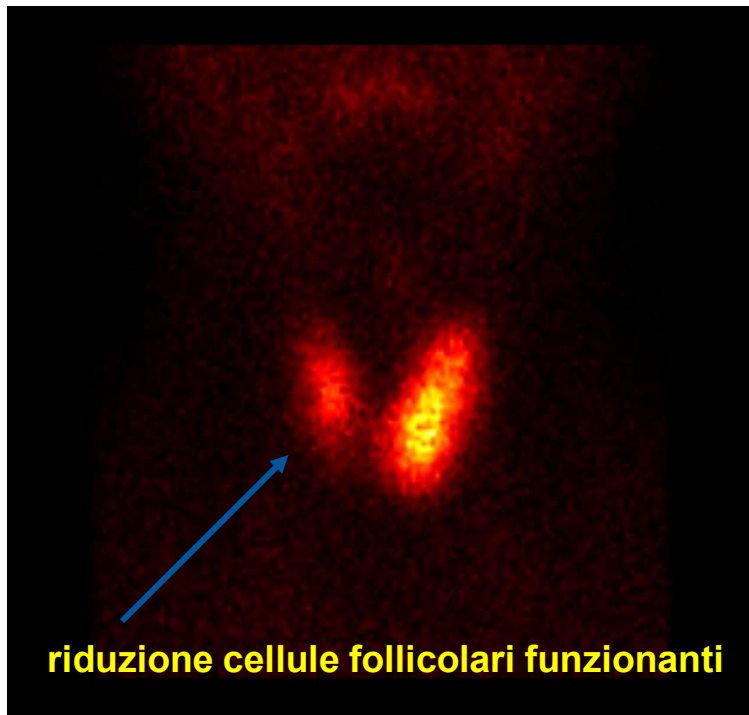
Anti recettore TSH (TRAK)

Legano il recettore del TSH attivando adenilatticilasi

Portano ad un aumento, in genere, del volume della tiroide e ne aumentano la vascolarizzazione

Anticorpi del tipo IgG1

LABOR E HASHIMOTO





Labor e Hashimoto

AbTPO

- Positivi nel 90-95% dei casi di AIT (*sensibilità 90-95%*)
- Positivi nel 5% dei soggetti normali (*specificità 95%*)

Indicazioni

- Ipotiroidismo (TSH > 4.5 mUI/L)
- Sospetta clinico o US di tiroidite cronica autoimmune con TSH normale

•Nota

Il dosaggio degli AbTPO è utile per la diagnosi di AIT ma non deve essere usato nel successivo decorso (i.e. non fornisce informazioni clinicamente rilevanti).

AbTg

Positivi nel 60-70% dei casi di AIT (*sensibilità 60-70%*)

Positivi nel 5-15% dei soggetti normali (*specificità 85-95%*)

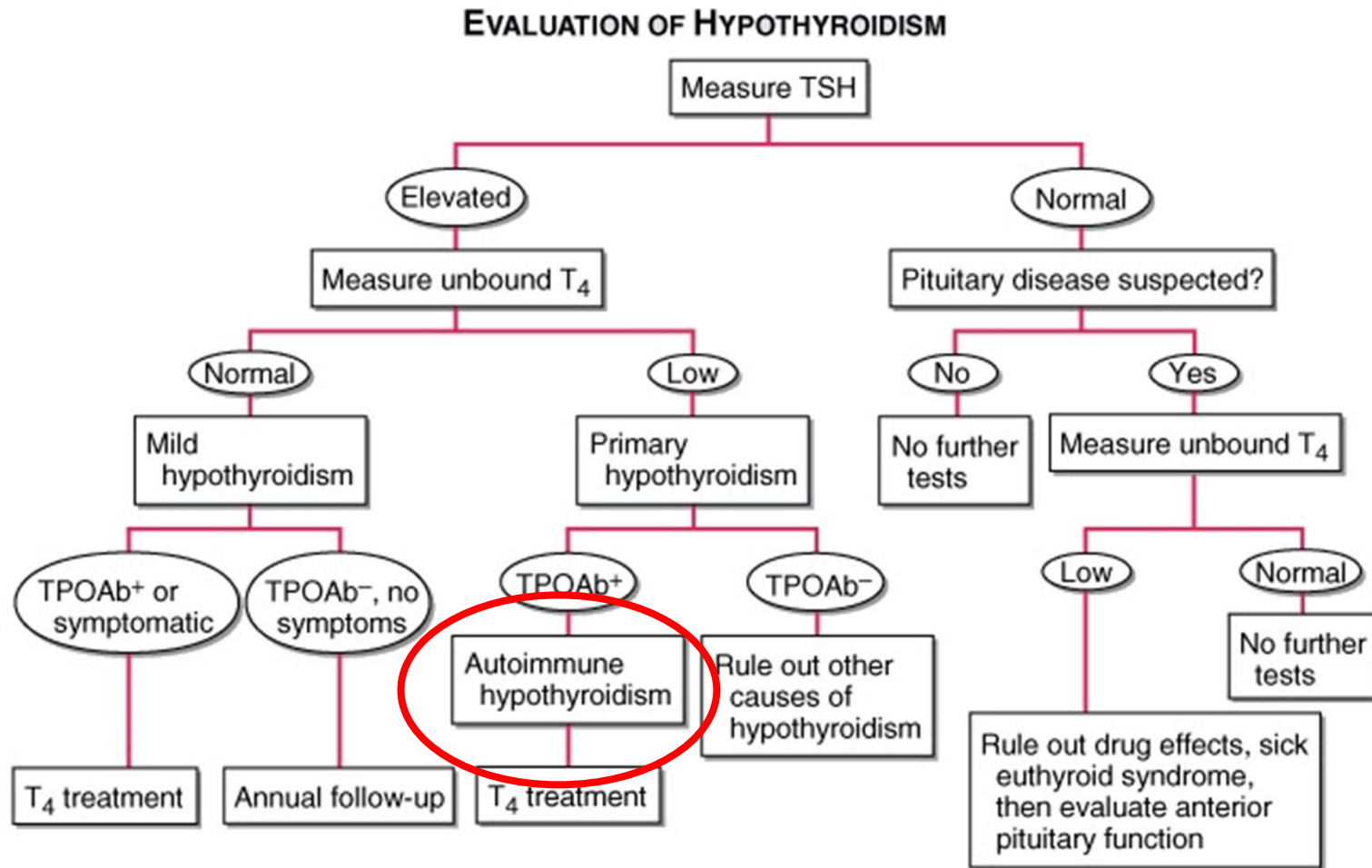
⇒ Nettamente meno sensibili e specifici vs AbTPO.

⇒ **Non e' indicato** effettuare, di base, il dosaggio di **AbTPO + AbTG**

Indicazioni dosaggio AbTG

- **sospetta AIT con AbTPO normali** (indicazione di dubbia utilità)
- **indicazione principale: dosaggio della Tireoglobulina (Tg) nel follow-up del carcinoma tiroideo (per rivelare interferenze).**

VALUTAZIONE DELL'IPOTIROIDISMO



IN PAROLE POVERE...

Ipotiroidismo ed AIT Algoritmo diagnostico

•TSH > 4.50 mUI/L



- *free-T4*

- *AbTPO*

•TSH normale

US/esame obiettivo sospetti per AIT



AbTPO

IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE: M. BASEDOW

Sintomi

Iperattività, irascibilità

Intolleranza al caldo,
diaforesi

Palpitazioni

Fatica, stanchezza

Perdita di peso

Diarrea

Segni

Tachicardia, FA (in anziani)

Tremore

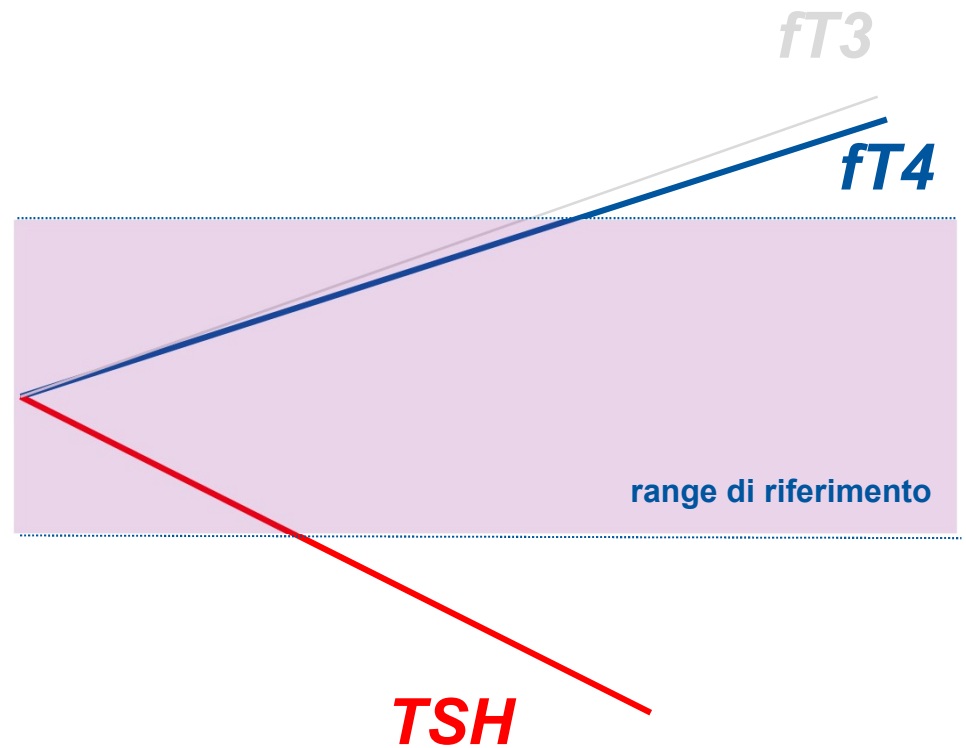
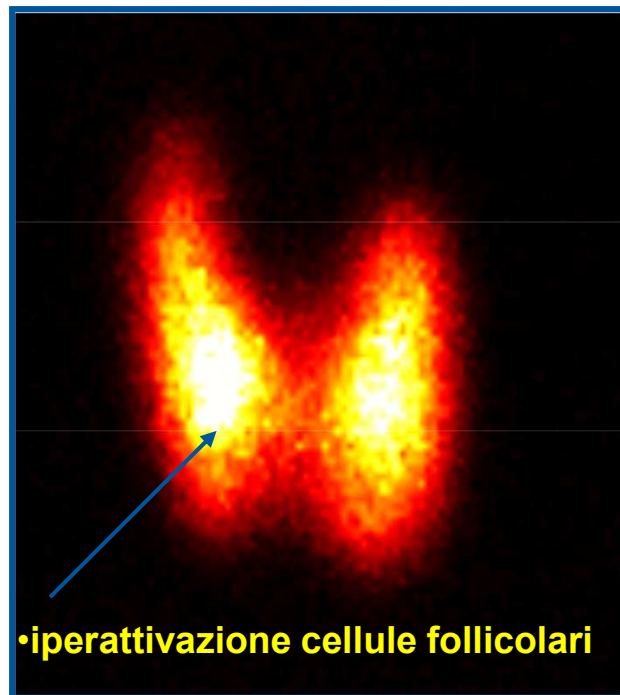
Gozzo

Pelle calda

Debolezza muscolare

..

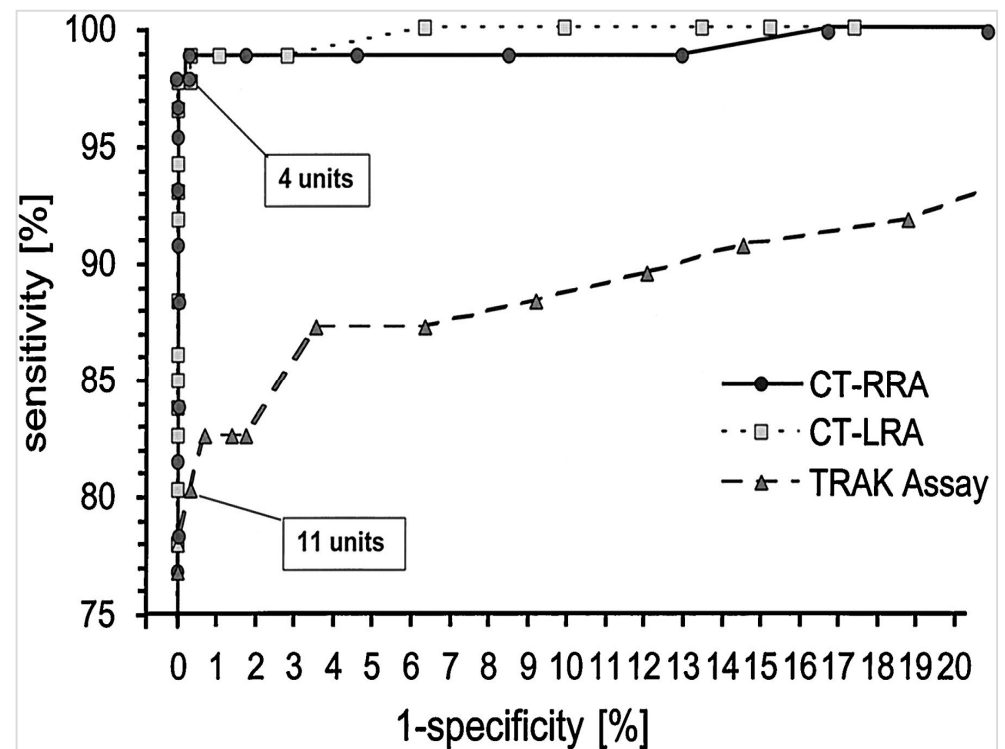
LABOR E M. BASEDOW



Ab ANTI-RECETTORE DEL TSH

Morbo di Basedow

Metodo	Sensibilità
1 ^a generazione	80-85%
2 ^a /3 ^a generazione	90-98%



SORVEGLIANZA BIOLOGICA DEI TRATTAMENTI

Ipotiroidismo: trattamento con T4. 2 mesi ca. prima di ri-dosare il TSH. Ad ogni cambiamento di dosaggio attendere ca. 3 mesi. Raggiunto il dosaggio ottimale $\frac{1}{2}$ controlli per anno.

Ipertireosi: se trattata con iodio radioattivo il dosaggio di FT4 è consigliato dopo circa 4 settimane, FT3 non è per forza consigliato.



Anticorpi eterofili

Sono anticorpi anti-immunoglobuline animali

Sono in grado di legarsi agli anticorpi utilizzati nei dosaggi

Possono essere diretti contro il frammento Fc ma anche contro le regioni variabili, frammenti Fab

Spesso IgG, IgA, IgM (fattore reumatoide), raramente IgE

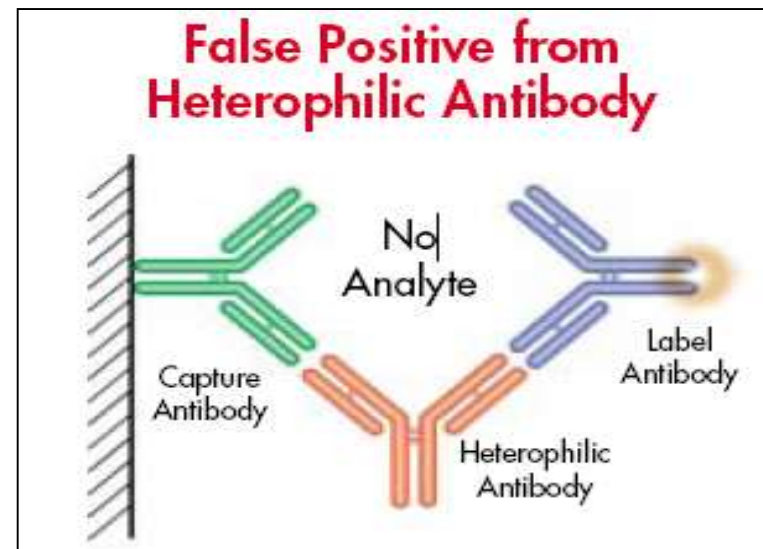
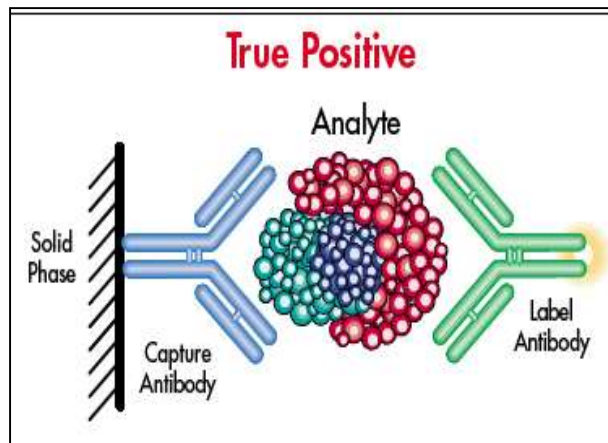
Si ritrovano spesso in pz sottoposti a vaccinazioni a base di prodotti d'origine animale o che abbiano subito un procedimento immunoterapeutico o una immunoscintigrafia con Ab monoclonali murini o, in quei soggetti che per la loro professione o modo di vivere entrano in contatto con animali

Quando l'immunogeno è un ab monoclonale di topo si parla di HAMA

Le concentrazioni possono rimanere stabili o variare nel tempo



Eterofili





Rilevamento di eterofili: come il laboratorio può essere utile

IMPORTANTE: FEEDBACK CON LA CLINICA

Eseguire un test di diluizione

- Attenzione una non linearità potrebbe essere dovuta anche alla diluizione (effetto matrice)

Utilizzare kit specifici per l'eliminazione di eterofili

HETEROPHILIC BLOCKING REAGENTS

