

Curso Diagnóstico de Laboratorio en la Clínica Médica de Hoy

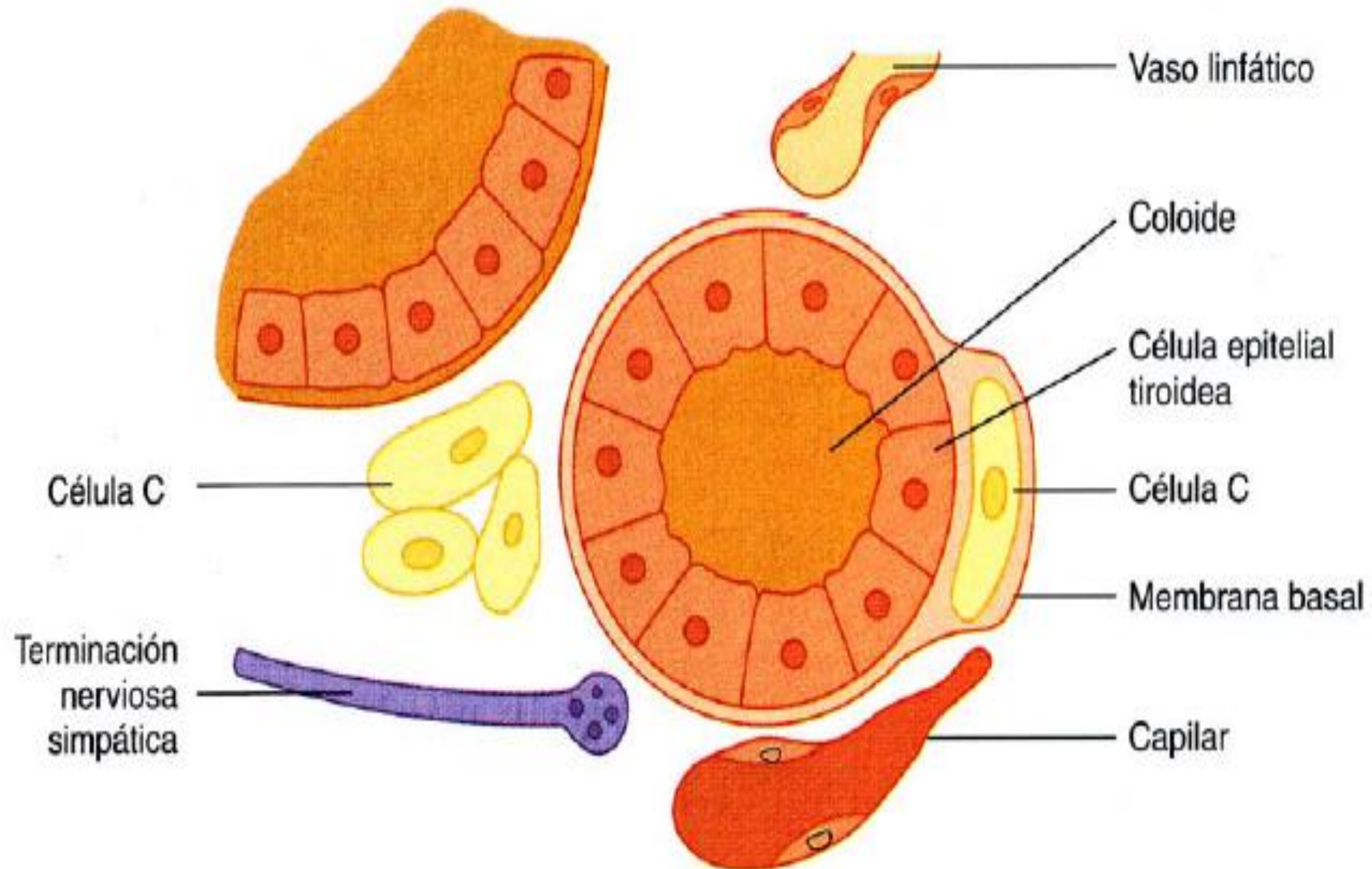
Enfermedades Tiroideas



Bioq César Yené



Anatomía del folículo

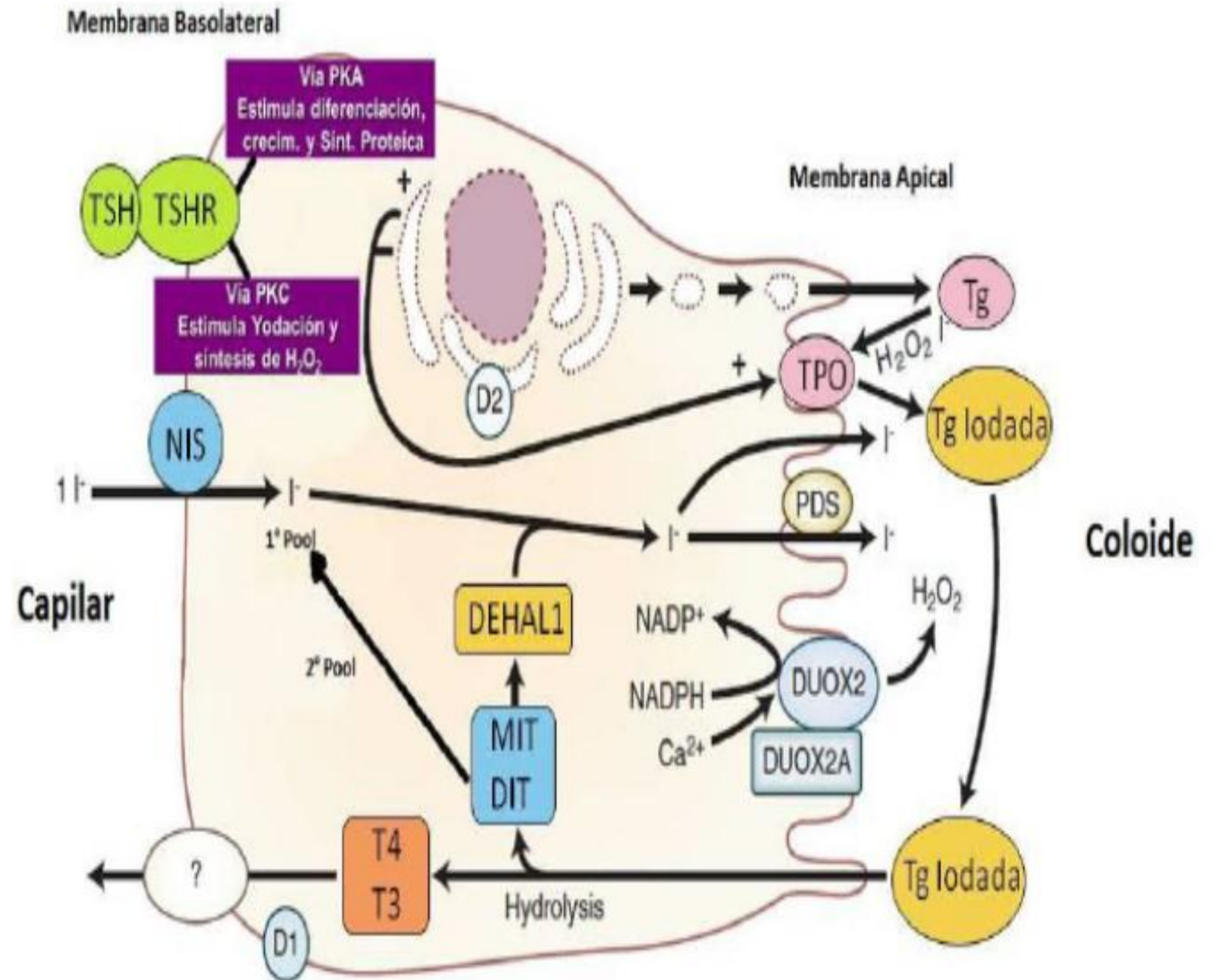


Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

Células tiroideas concentran yodo por la acción de la bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$ en la membrana basal

Concentración de yodo intracelular 25 a 50 x la del plasma (atrapamiento)

Contenido de yodo intracelular +/- 600 $\mu\text{g/g}$ de tejido

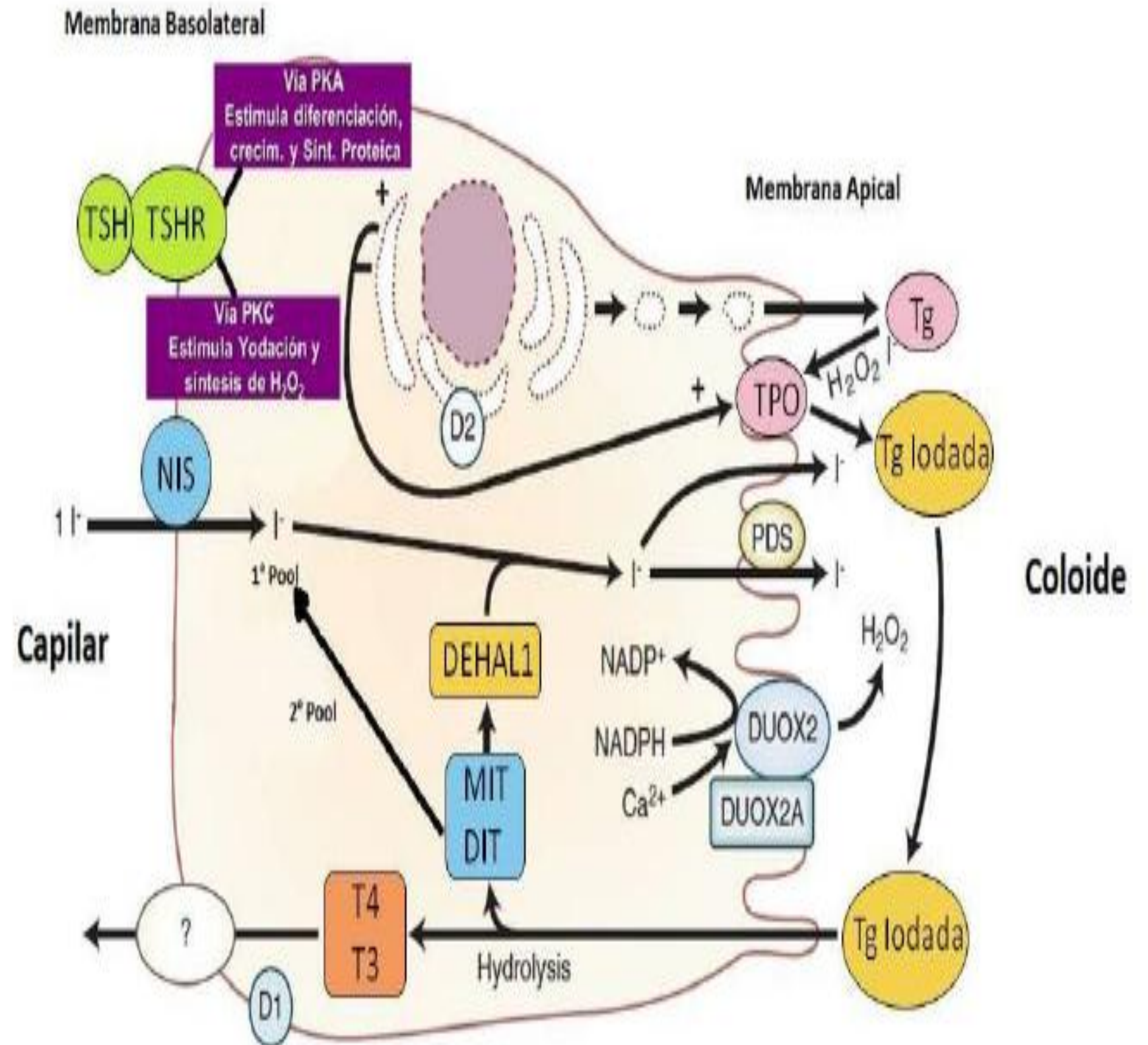


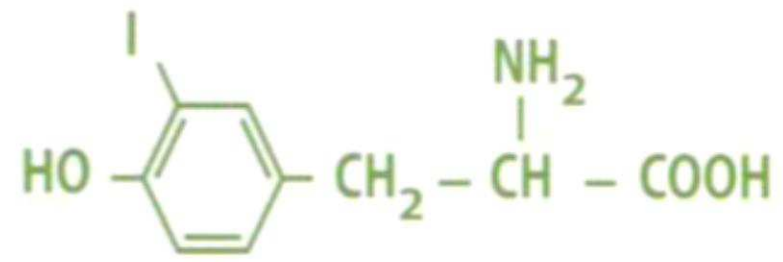
Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

Yodo intracelular es oxidado por una peroxidasa principalmente en la membrana apical

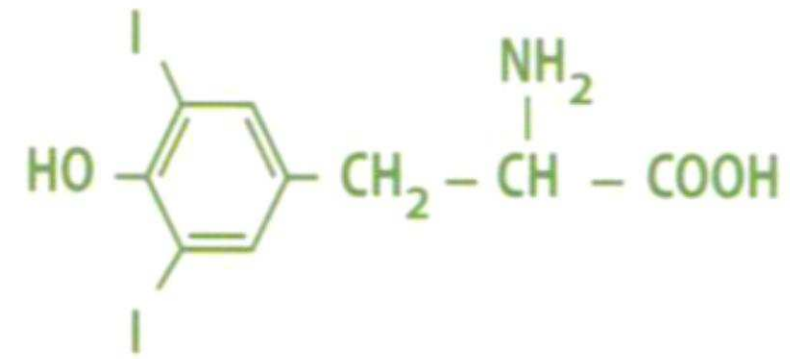
Se incorpora a a grupos tirosilo de la tiroglobulina sintetizada por las células foliculares

Los grupos tirosilo son yodinados en una o dos posiciones formando mono (MIT) y di (DIT) yodo-tironinas en la molécula de tiroglobulina

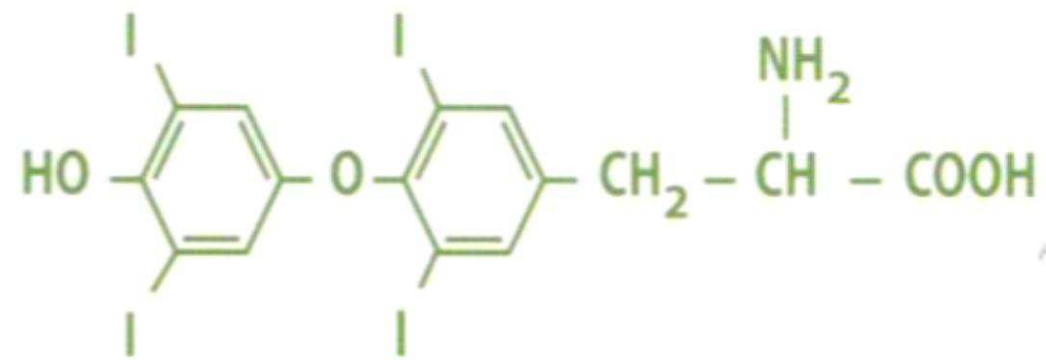




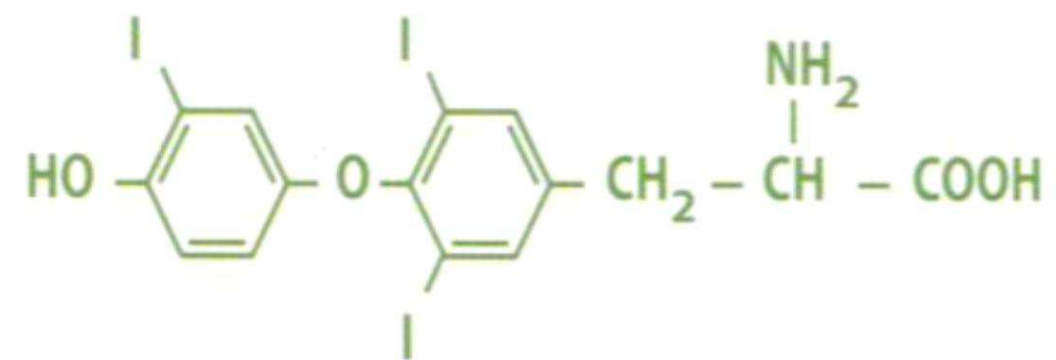
Monoiodotirosina (MIT)



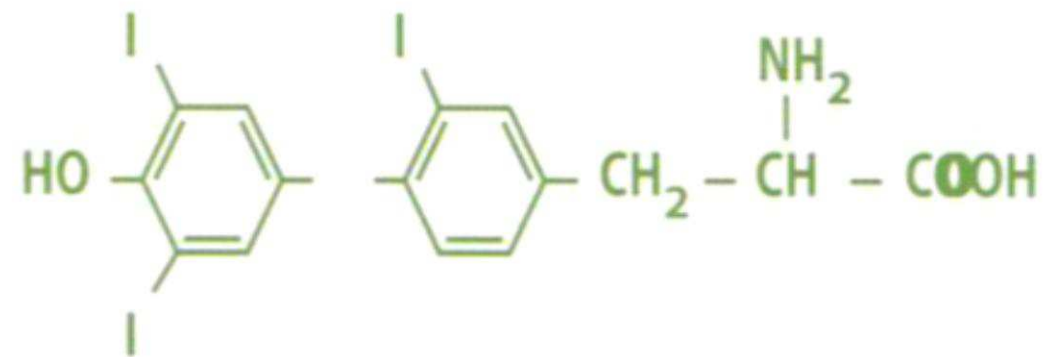
Diiodotirosina (DIT)



3,5,3',5' Tetraiodotironina (T₄)



3,5,3' Triiodotironina (T₃)



3,3',5' Triiodotironina (T₃ reversa)

Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

Las gotas de coloide intracelular se funden con los lisosomas que contienen proteasas.

Degradación de las moléculas de tiroglobulina.

Las moléculas de MIT y DIT son deiodinadas por desalogenasas citoplásmicas y los residuos de tirosil y yodo pueden ser re-utilizados en la síntesis de tiroglobulina nueva.

T3 y T4 son liberadas a la circulación

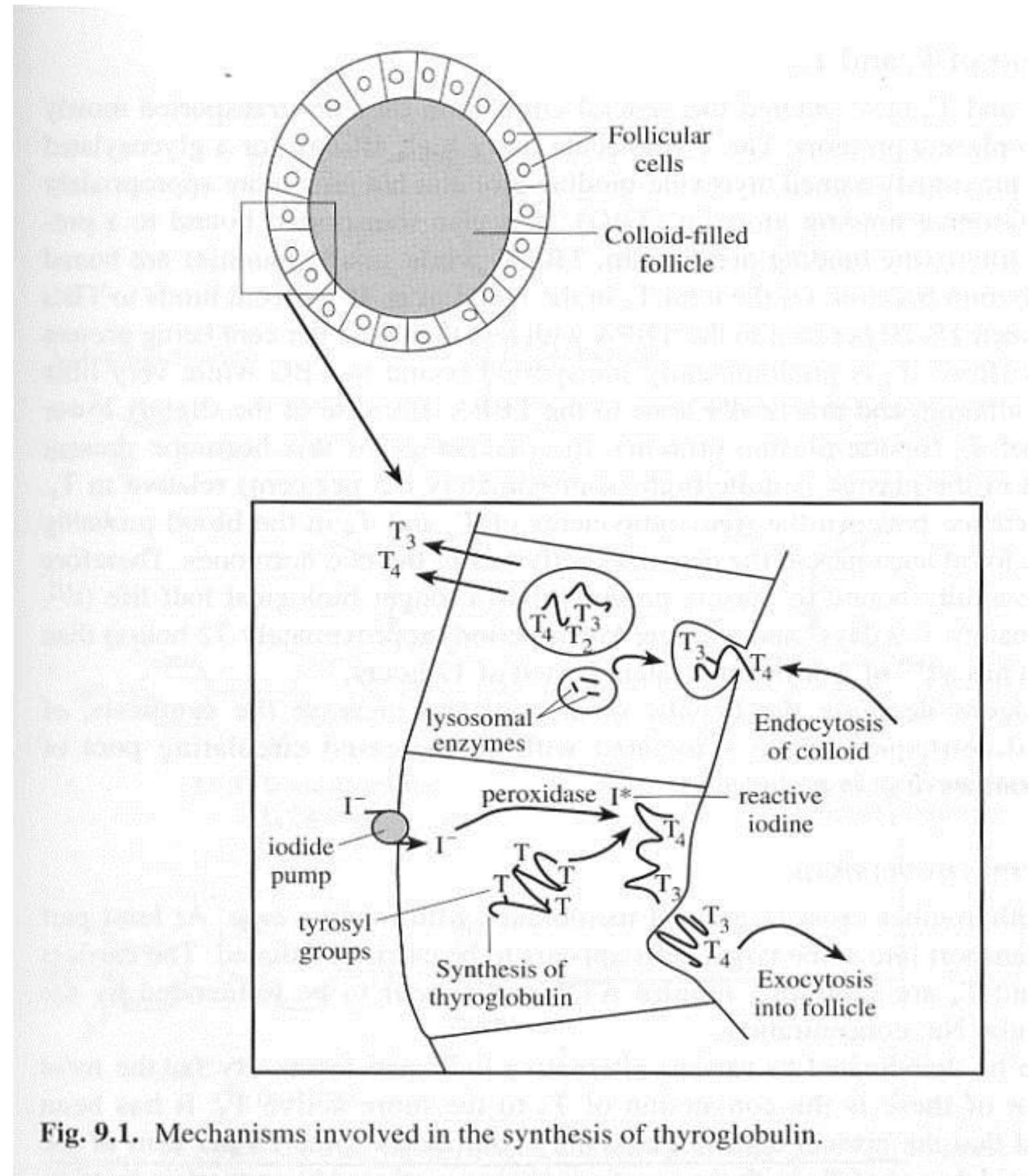
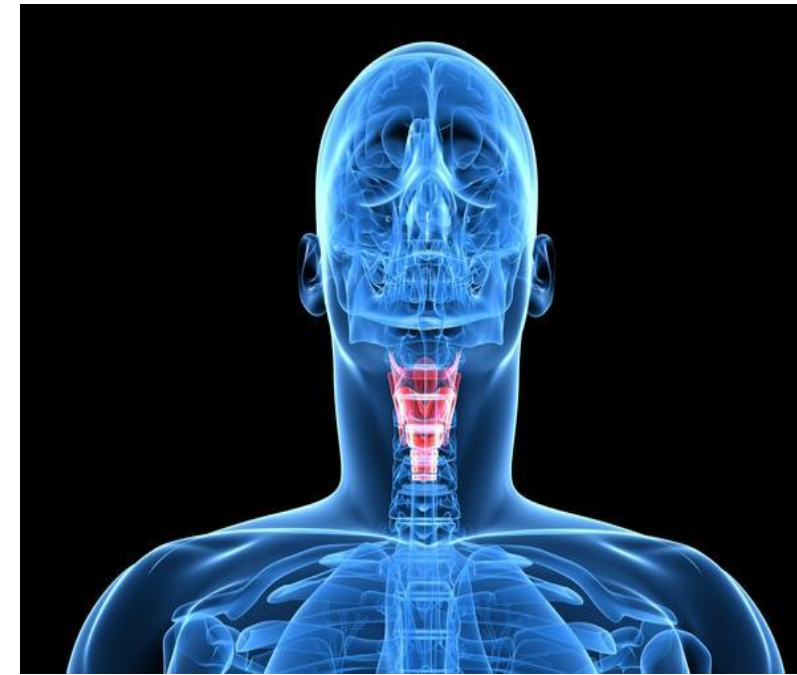
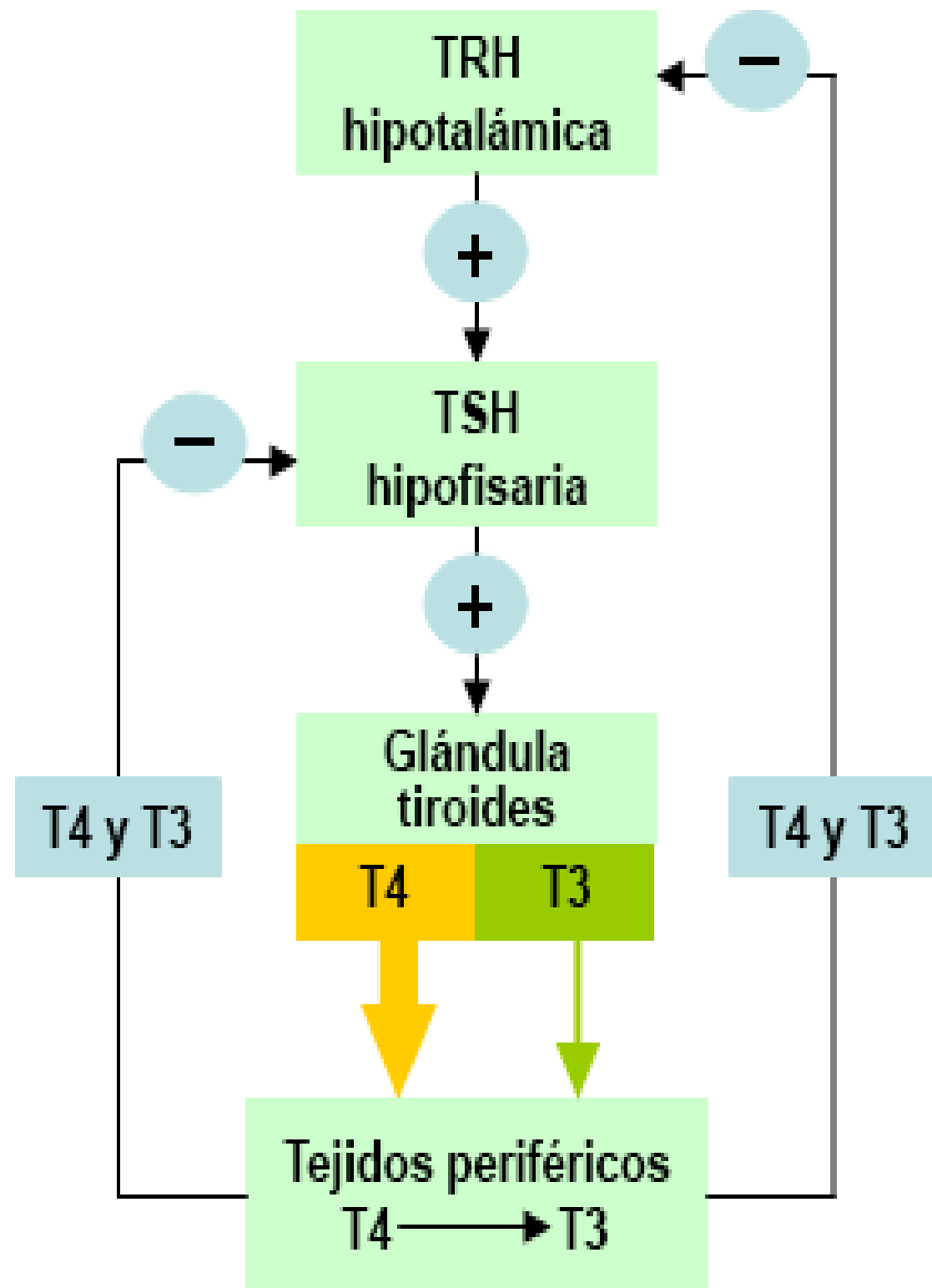


Fig. 9.1. Mechanisms involved in the synthesis of thyroglobulin.

TSH



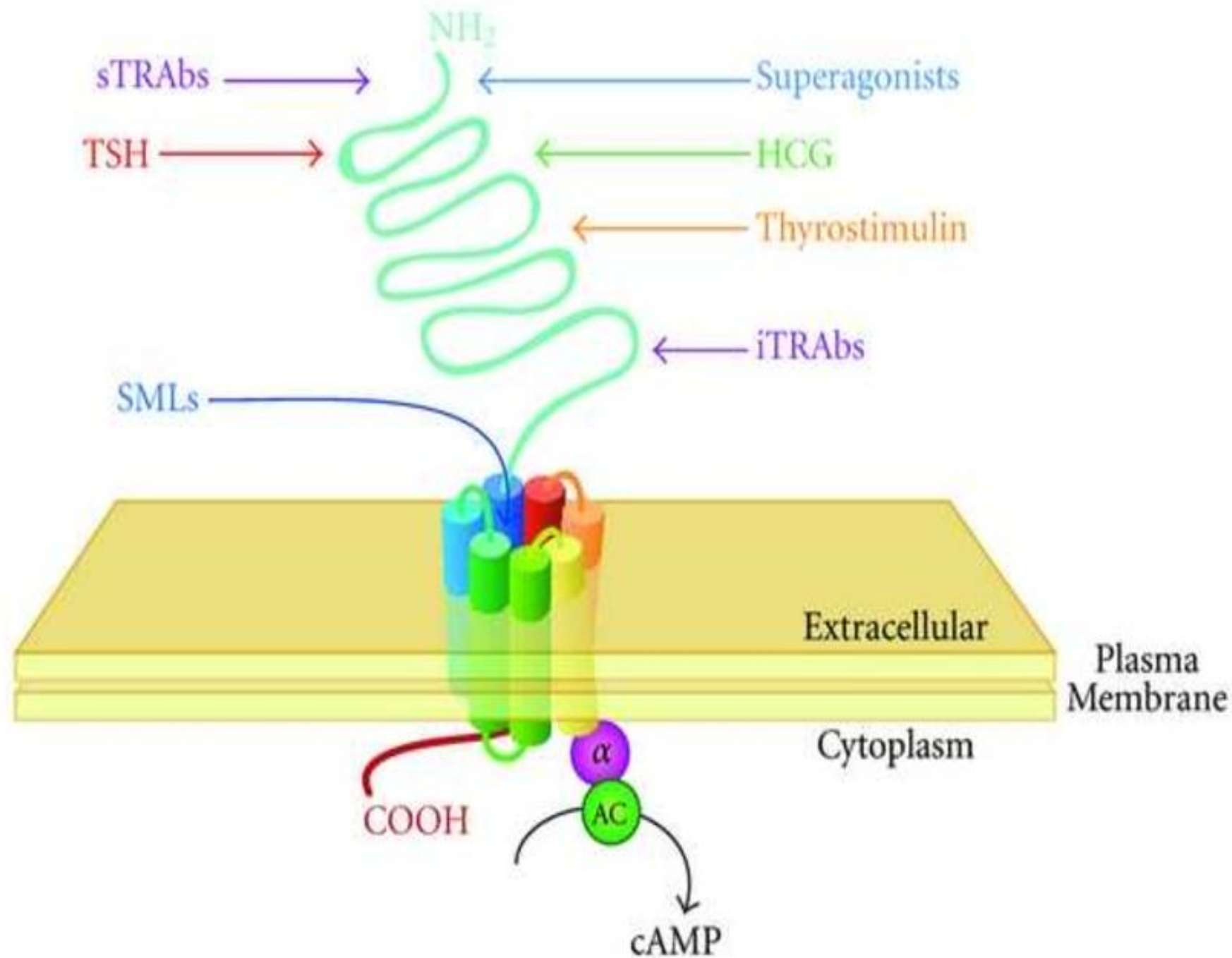
La TRH es el principal regulador positivo de la síntesis y secreción de TSH

Se libera en forma pulsátil

Presenta ritmo circadiano con máxima liberación por la noche

Tiene una vida media plasmática de 50 minutos

TSH

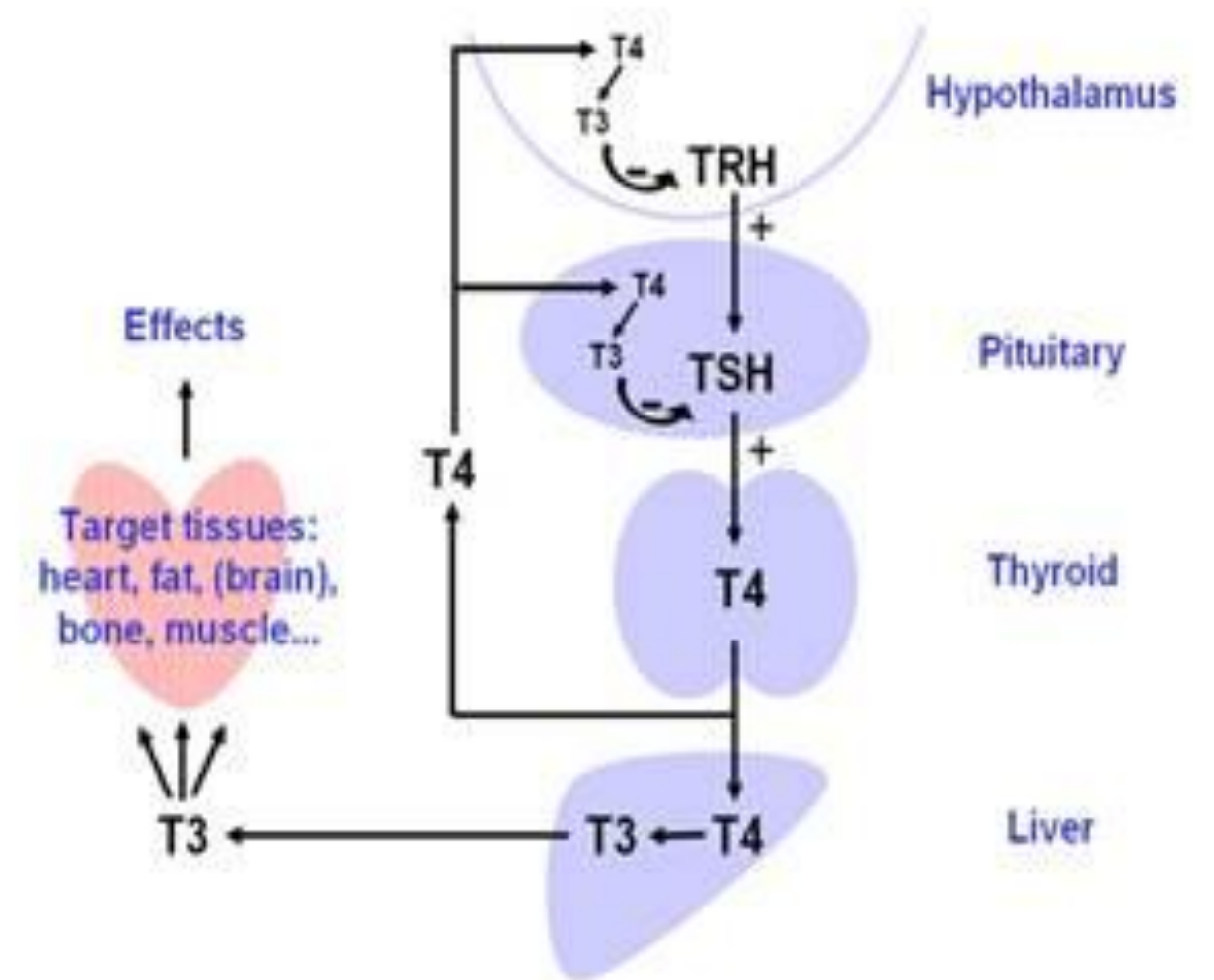


TSH estimula:

- ▶ Captación
- ▶ Organificación
- ▶ Síntesis de tiroglobulina
- ▶ Acoplamiento
- ▶ Incorporación del coloide dentro de las células foliculares por endocitosis
- ▶ Secreción de T3 y T4

TSH

- Hormona glicoproteica compuesta por 2 subunidades:
- Inhibidores de la secreción de TSH:
 - Dopamina
 - Glucocorticoides
 - Somatostatina
- Es el mejor marcador del estado de la función tiroidea
- Hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH



Yodotironinas producidas por la tiroides

Concentración de las hormonas tiroideas

En la glándula es

T3 \pm 15 $\mu\text{g} / \text{g}$ (0.02 $\mu\text{mol} / \text{L}$)

T4 \pm 200 $\mu\text{g} / \text{g}$ (0.3 $\mu\text{mol} / \text{L}$)

En plasma:

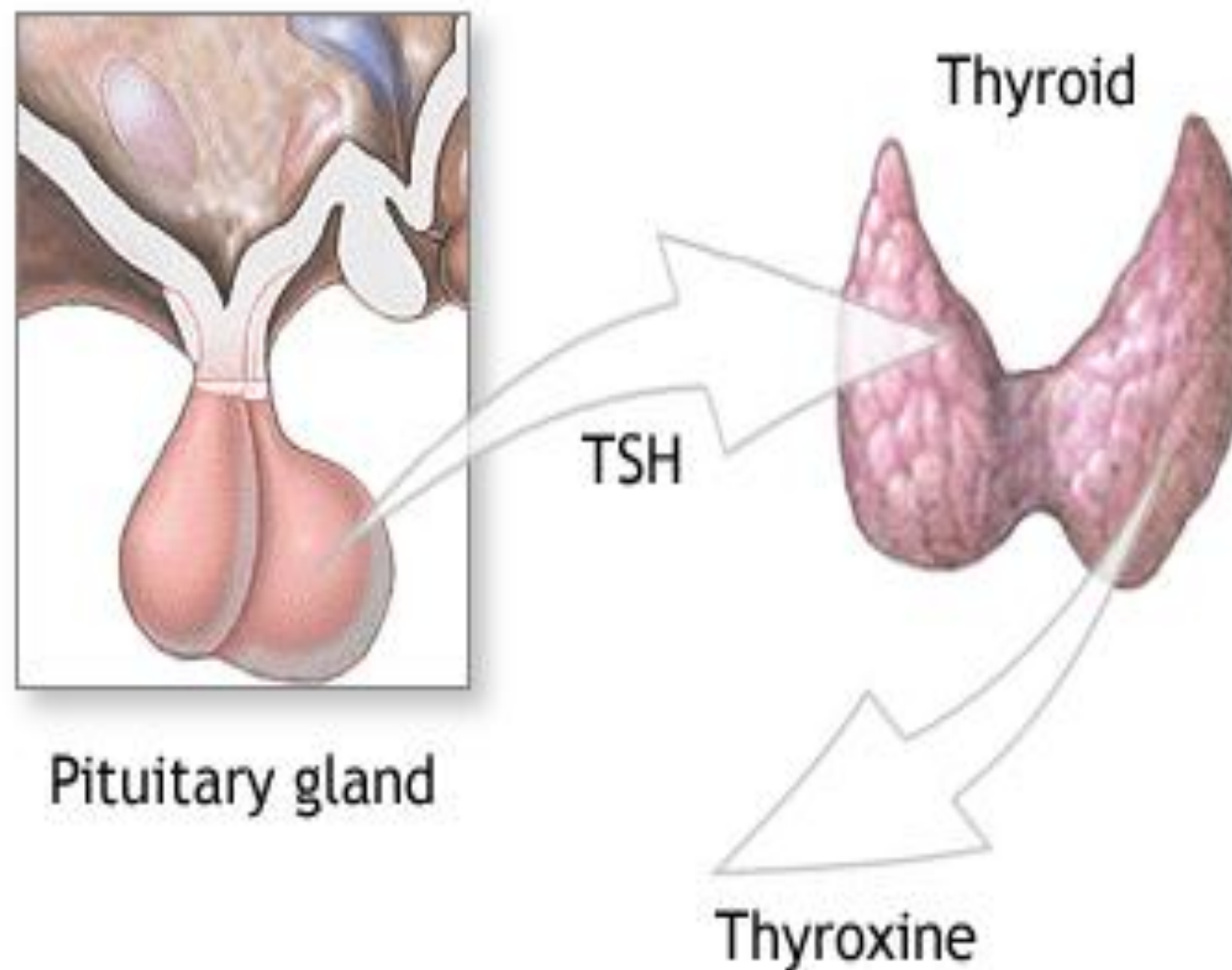
T3 1.4 - 30 nmol / L

0,80 – 2,00 ng/ml

T4 60 - 160 nmol / L

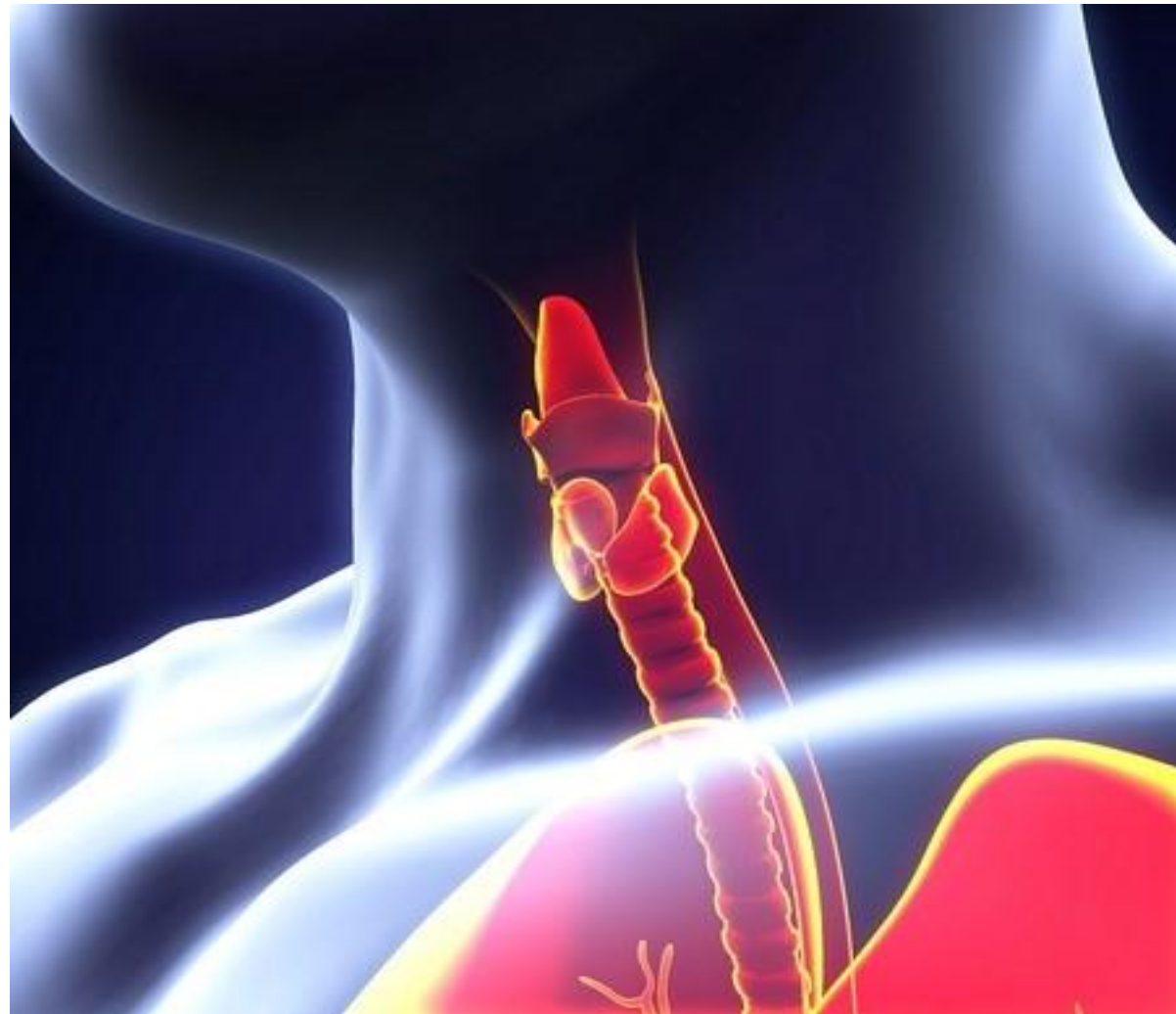
5,1 – 14,1 ug/dl

FT4 0,93 – 1,70 ng/ml

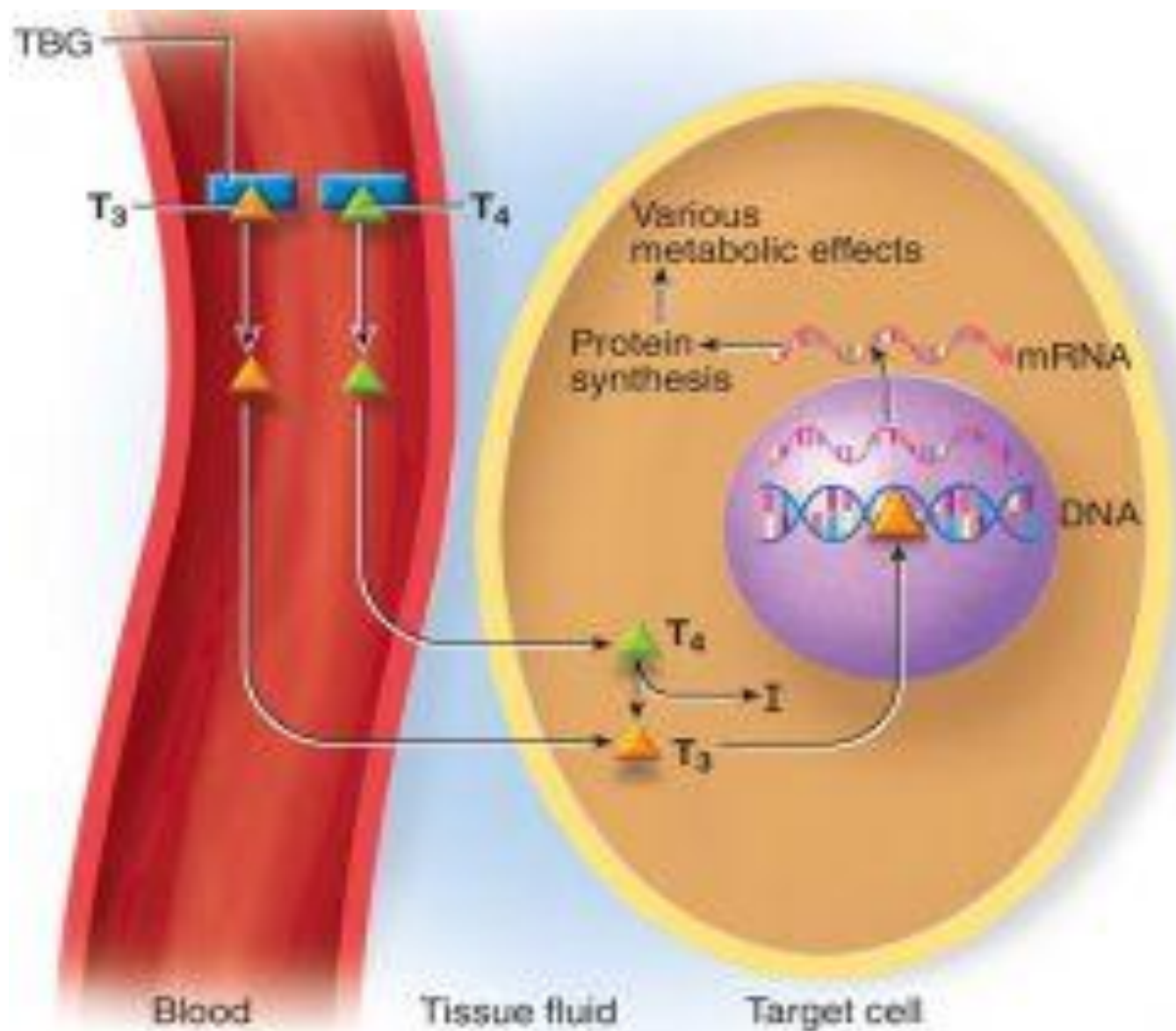


Transporte de Hormonas Tiroideas

- Globulina transportadora de hormonas tiroideas
 - Transtiretina (TBPA)
 - Albúmina



Globulina Transportadora de Tiroxina (TBG)

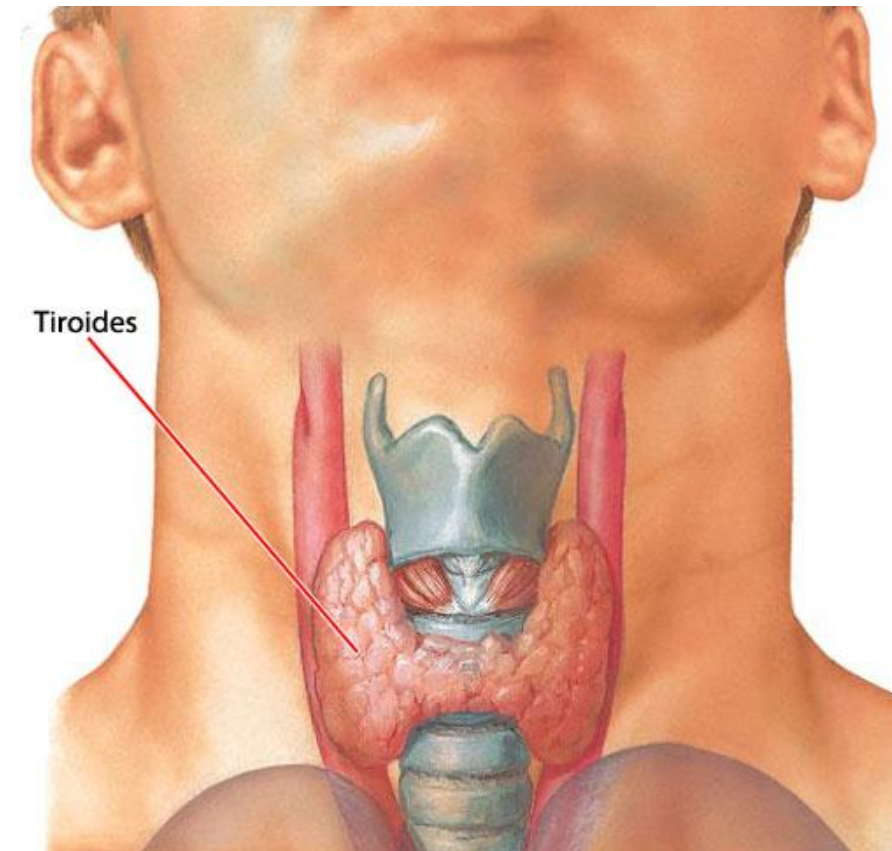


- Transporta 70 % de las hormonas tiroideas circulantes
- Andrógenos, glucocorticoides y enfermedad no tiroidea severa ↓ TBG
- Salicilatos, fenitoína, fenilbutazona y diazepam compiten con las hormonas tiroideas por los sitios de ligadura
- Heparina estimula protein lipasa que libera ácidos grasos libres que desplazan a las hormonas tiroideas de la TBG

ALBÚMINA

Transporta 15 - 20 % de las hormonas tiroideas

Principal fuente de T4 y T3 libres



TRANSTIRETINA O TBPA

Transporta 10 – 15 % de la T4 circulante

Menor afinidad por T3



Receptores de Hormonas Tiroideas

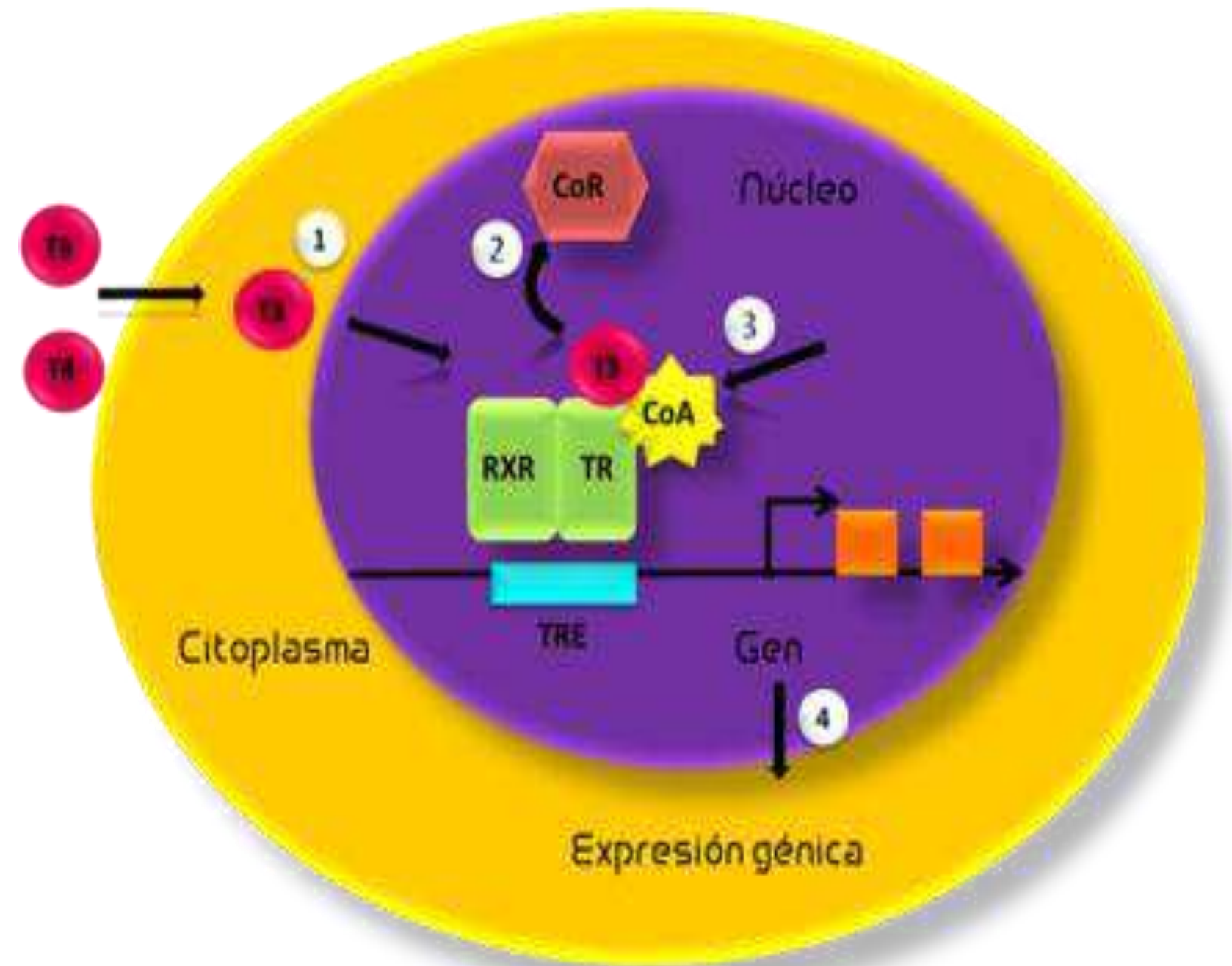
La hormona libre atraviesa la membrana celular

a. Por difusión

b. Por transportador

$T4 \Rightarrow 5' \text{ deiodinasa} \Rightarrow T3$ (hormona activa)

En citoplasma se fija a receptor nuclear específico





Hipotiroidismo

Iodo



- La deficiencia de Iodo es la causa más común de Hipotiroidismo y Bocio en el mundo.
- El hipotiroidismo transitorio puede ser por exceso de Iodo (efecto de Wolff-Chaikoff)

Medios de contraste
iodados

Amiodarona
Etionamida,
IFN-alfa,
IL-2.

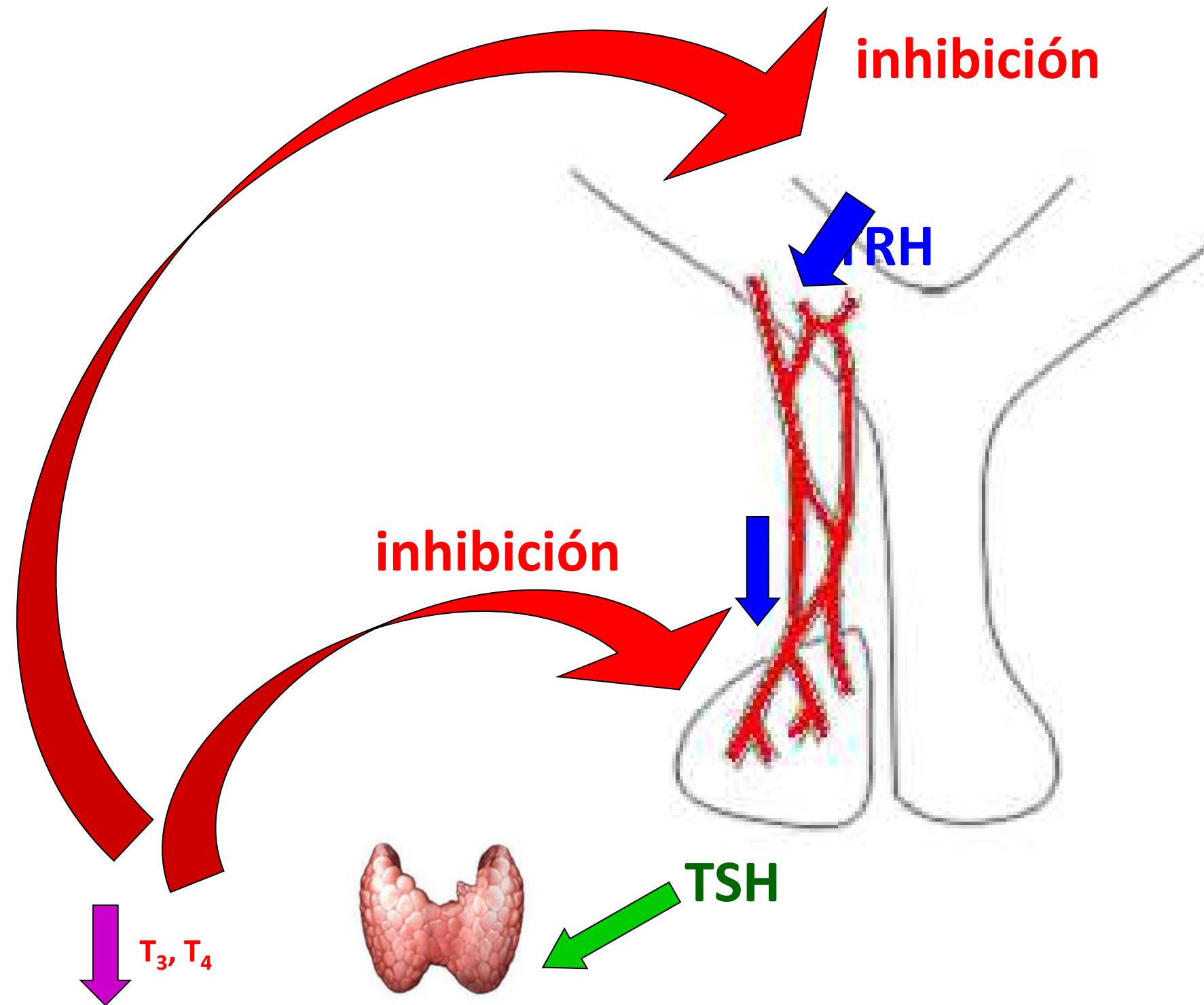
Exceso de
Iodo



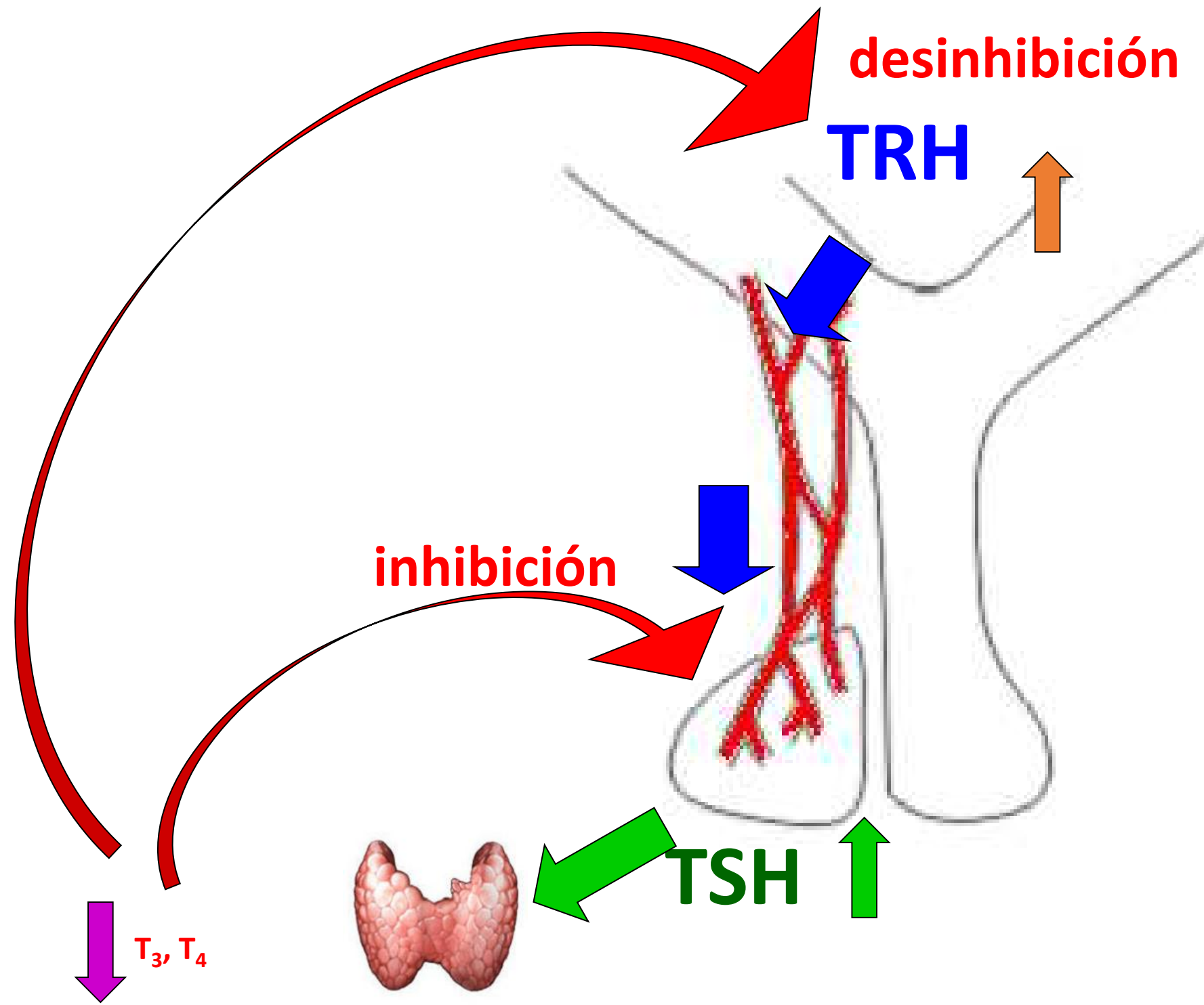
↓
Organificación



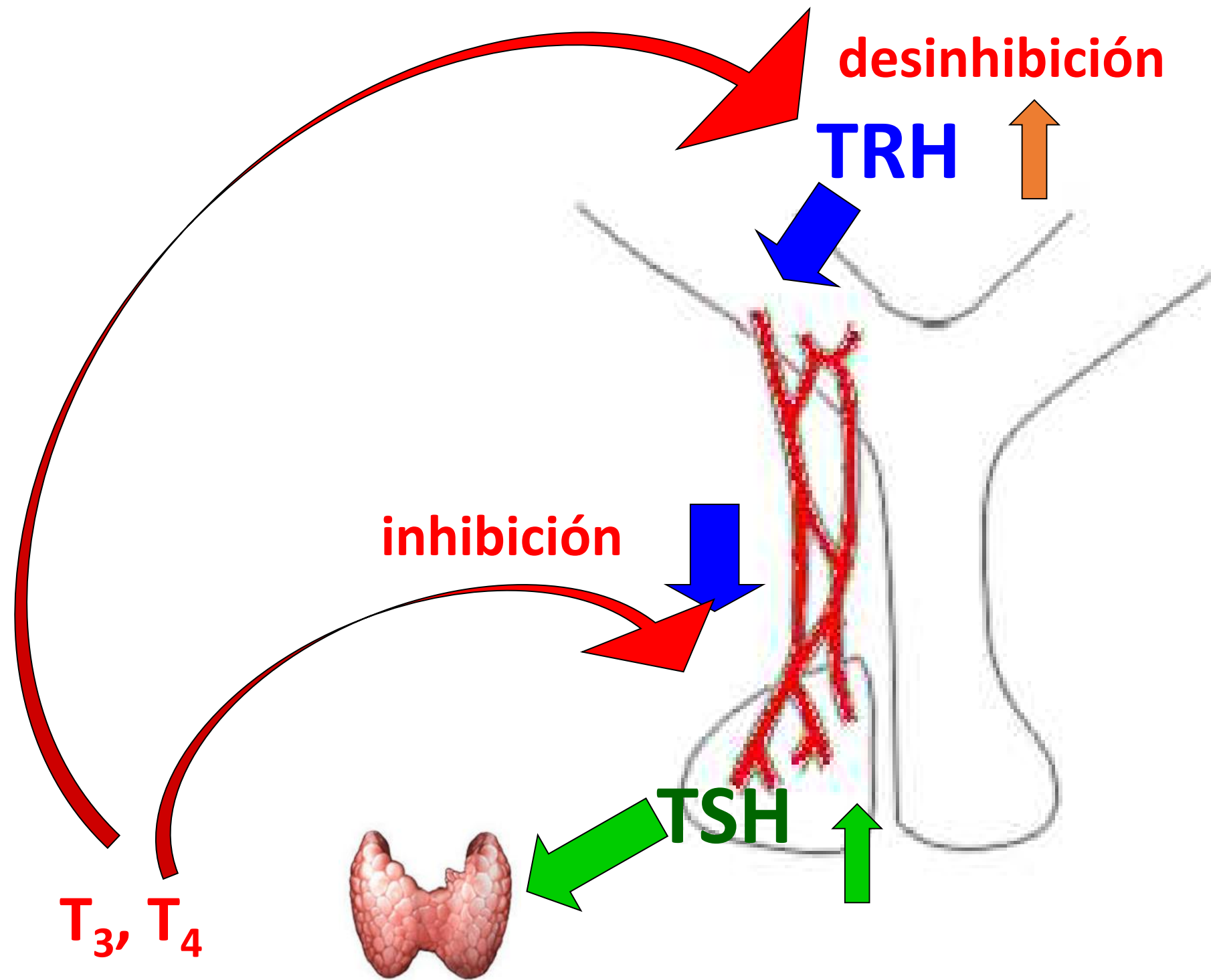
↓ Sx de T3 y
T4



La falta de yodo disminuye la secreción de hormonas tiroideas



La disminución de hormonas tiroideas induce un aumento compensador de TRH y TSH



El aumento de TRH y TSH devuelve la secreción de hormonas tiroideas a la normalidad

Metabolismo del Iodo

- Escaso en las montañas
- Abundante en las costas
- La glándula tiroides atrapa y concentra yodo



- Ingesta $< 50 \mu\text{g}$ de yodo por día \Rightarrow bocio e hipotiroidismo
- Yoduria de 24 horas refleja la ingesta de yodo
- La captación de radioyodo es:
Inversamente proporcional al tamaño del “pool” de yodo y
Directamente proporcional a la actividad tiroidea

Otras causas menos frecuentes:

- Resistencia Generalizada a la Hormona Tiroidea
- Rara
- Autosómica Recesiva
- Mutaciones génicas del receptor de T3

Laboratorio

- Generalmente son eutiroides y no requieren reemplazo hormonal.

| TSH | T4 | T3 |
|--------|----|----|
| normal | ↑ | ↑ |

Test de TRH

- Estímulo: TRH (TRH-ELEA o TRH Ferring) intravenoso en bolo

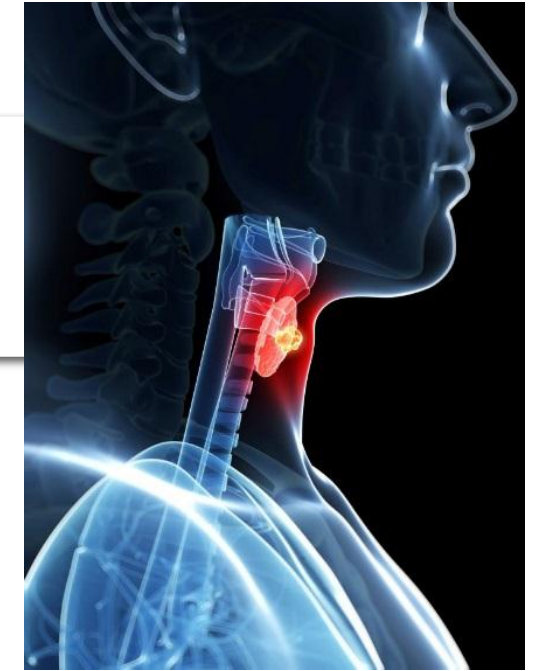
- Dosis:
Adultos: 200 ug
Niños: 9 ug/kg de peso

- Dosaje: TSH



- Tiempos de extracción: Basal: entre las 8.00 a.m. y las 9.30 a.m.

Test de TRH



- Post: 20, 30 Y 60 minutos

Si no se especifican los tiempos se realizan las extracciones basal y post 30 minutos.

- Condiciones previas del paciente:

El paciente deberá concurrir al laboratorio a las 8 horas, en ayunas y con reposo previo.

Luego de la inyección endovenosa, el paciente deberá permanecer en el laboratorio para las posteriores extracciones de sangre que se realizarán según indicación médica.

Si está tomando alguna medicación para la función hormonal, deberá tomarla después de haber realizado el estudio.

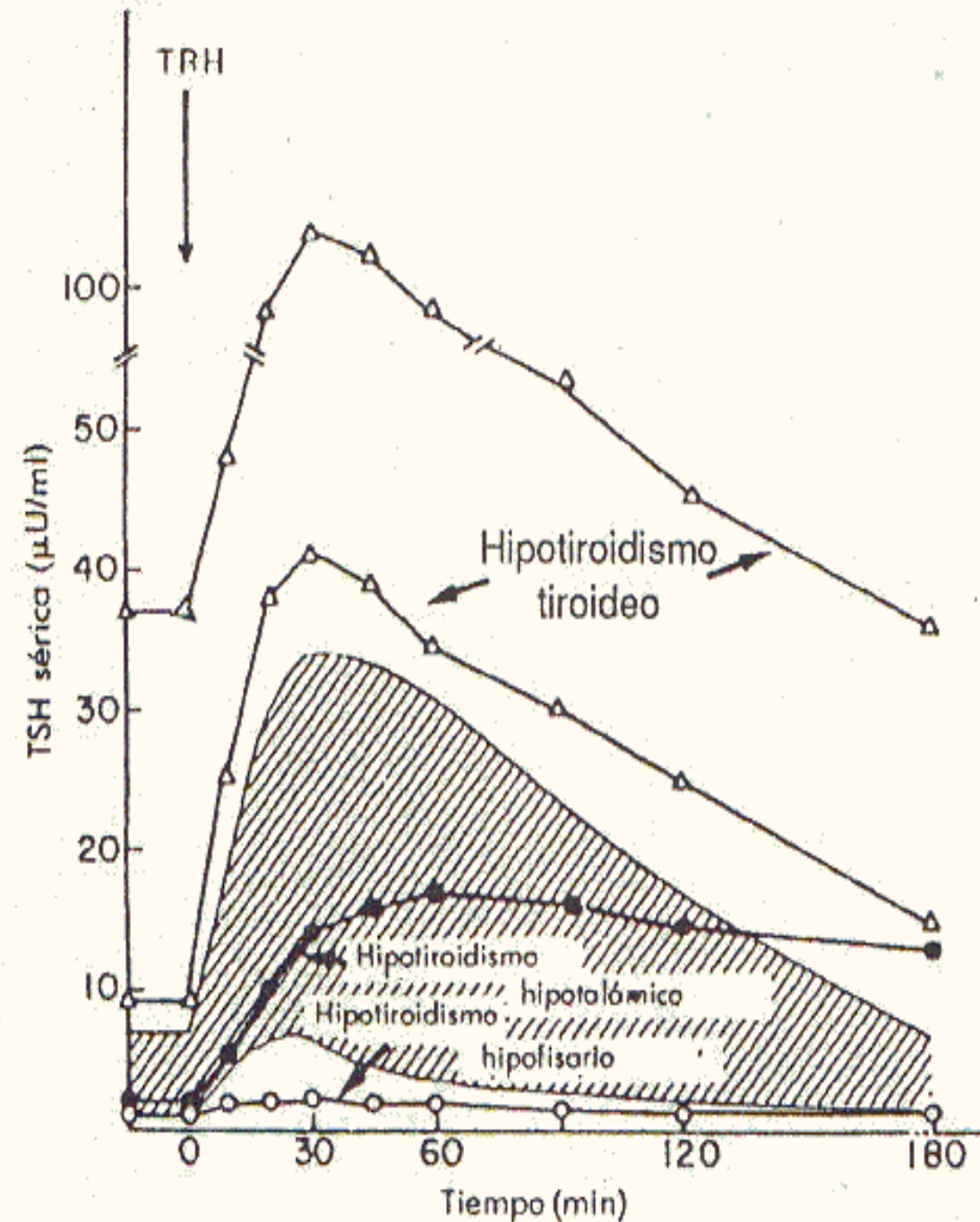
Test de TRH

PLANAS: < 3.0 uUI/ml

SUBNORMAL: > 3.0 y $< 4,7$ UI/ml

NORMAL: $> 4,7$ y < 25 uUI/ml

HIPERRESPUESTAS: > 25 uUI/ml



Valor Delta entre la respuesta máxima y el basal dan el tipo de curva

Test de TRH

(-)

Edad avanzada

Ayuno

Anorexia nerviosa

Depresión endógena unipolar

Toma de medicamentos:

Agonistas Dopaminérgico

Salicilatos

Tratamientos adelgazantes

Glucocorticoides

Somatostatina

Alcohol

Alteraciones renales

hepáticas

(+)

Síndrome de T3 baja

Depresión bipolar

Enfermedad sistémica

Toma de medicamentos:

Beta bloqueantes

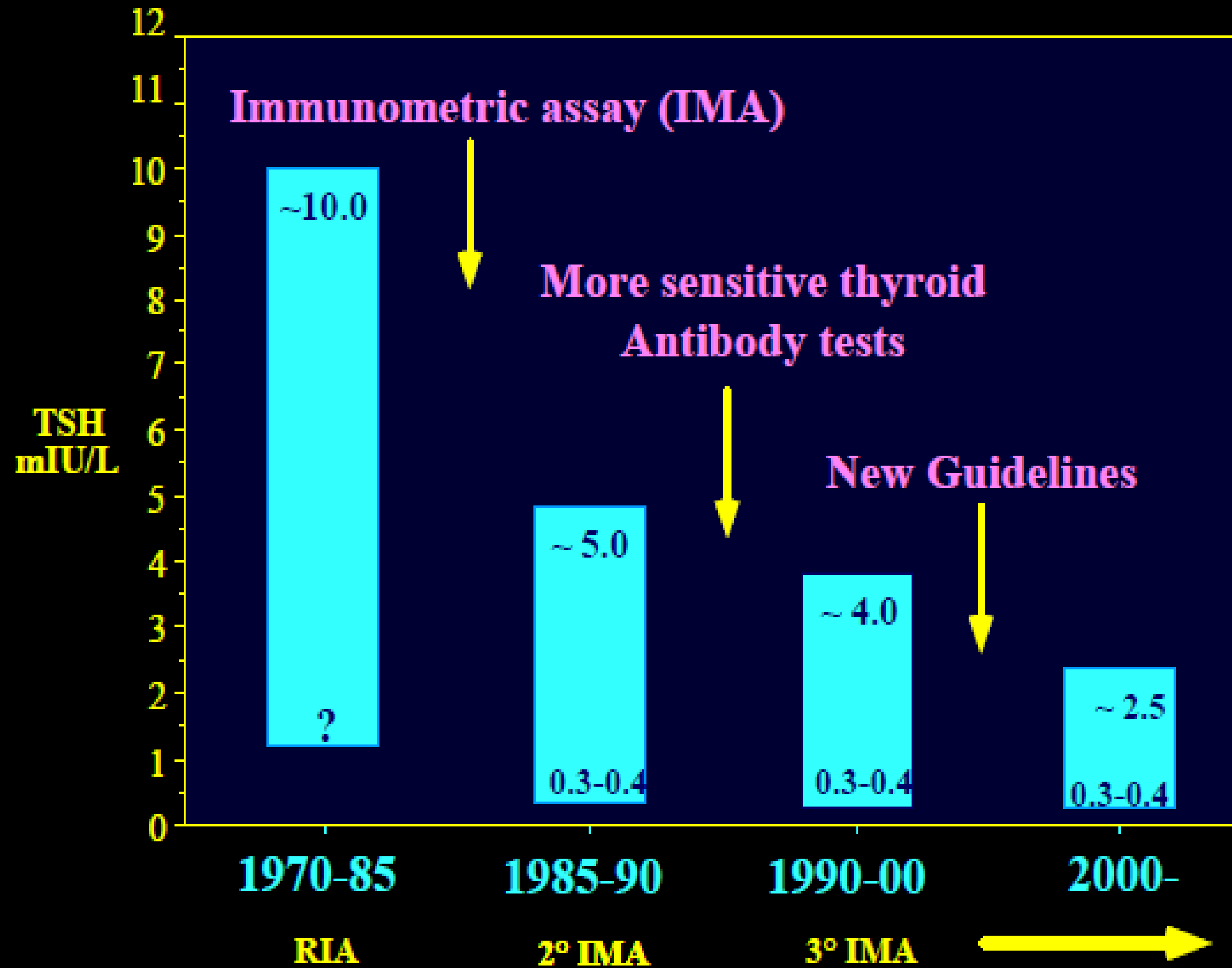
Amiodarona

Neurolepticos

Metoclopramida

Anticonceptivos orales

TSH Reference Limits Over Three Decades



NACB Guideline 27

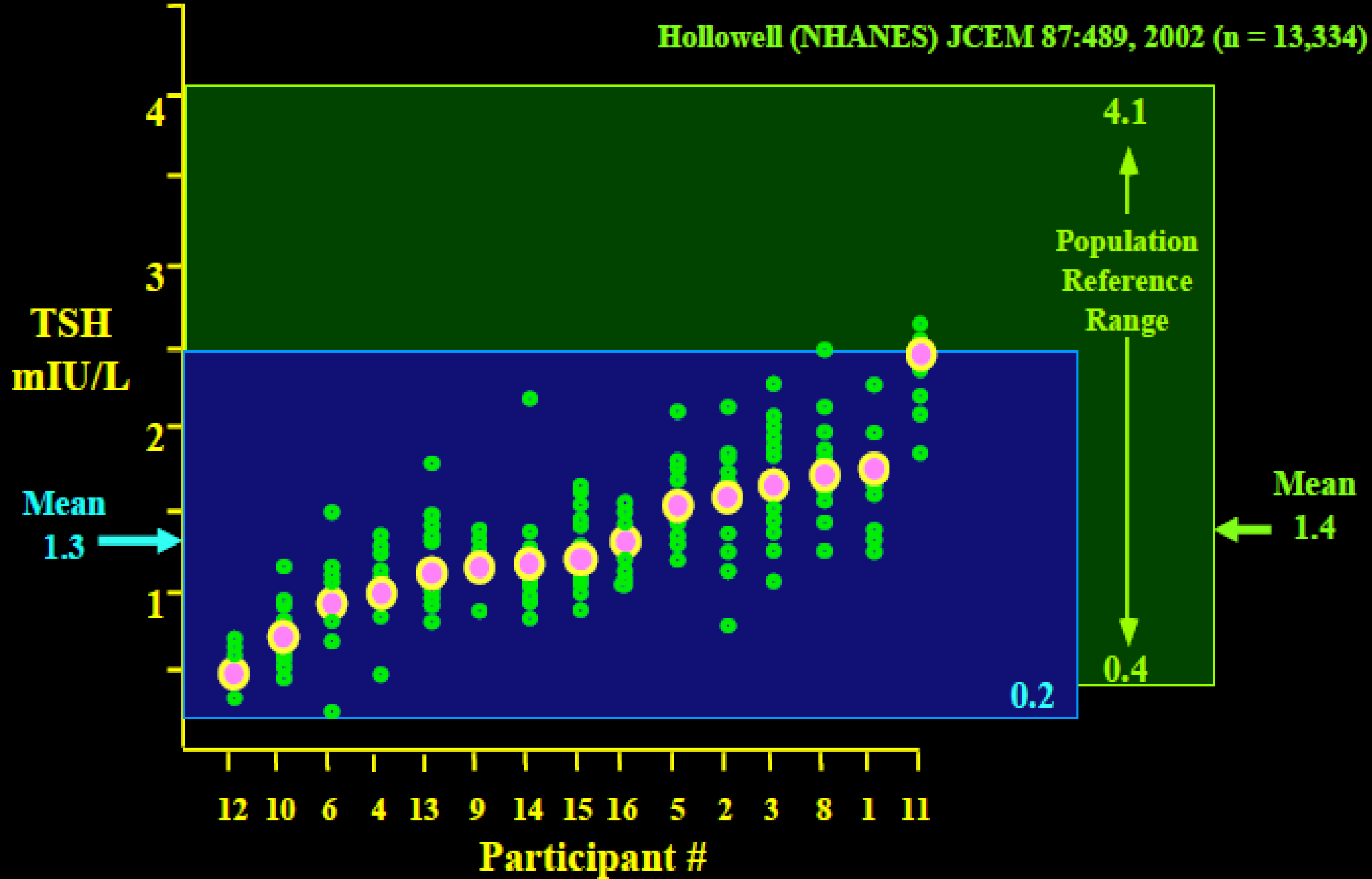
Recommended New TSH Upper Reference Limit

- **The majority (>95%) of healthy euthyroid subjects have a serum TSH below 2.5 mIU/L.**
- **Ambulatory patients with serum TSH above 2.5 mIU/L (when confirmed by a repeat TSH measurement made after several weeks) may be in the early stages of thyroid failure, especially if TPOAb is detected.**

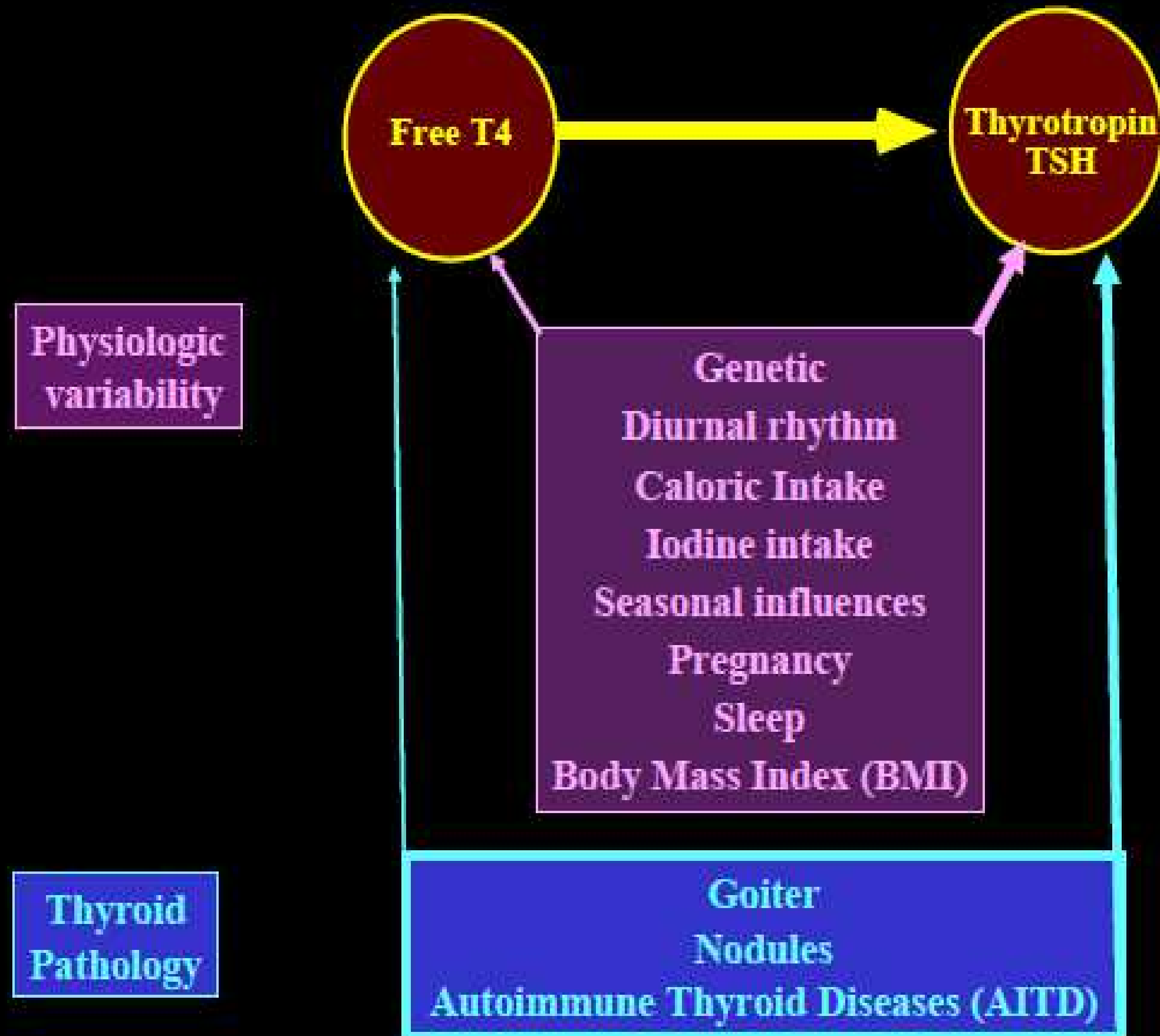
TSH Population Reference Range

Andersen JCEM 87:1068, 2002 (n = 16)

Hollowell (NHANES) JCEM 87:489, 2002 (n = 13,334)



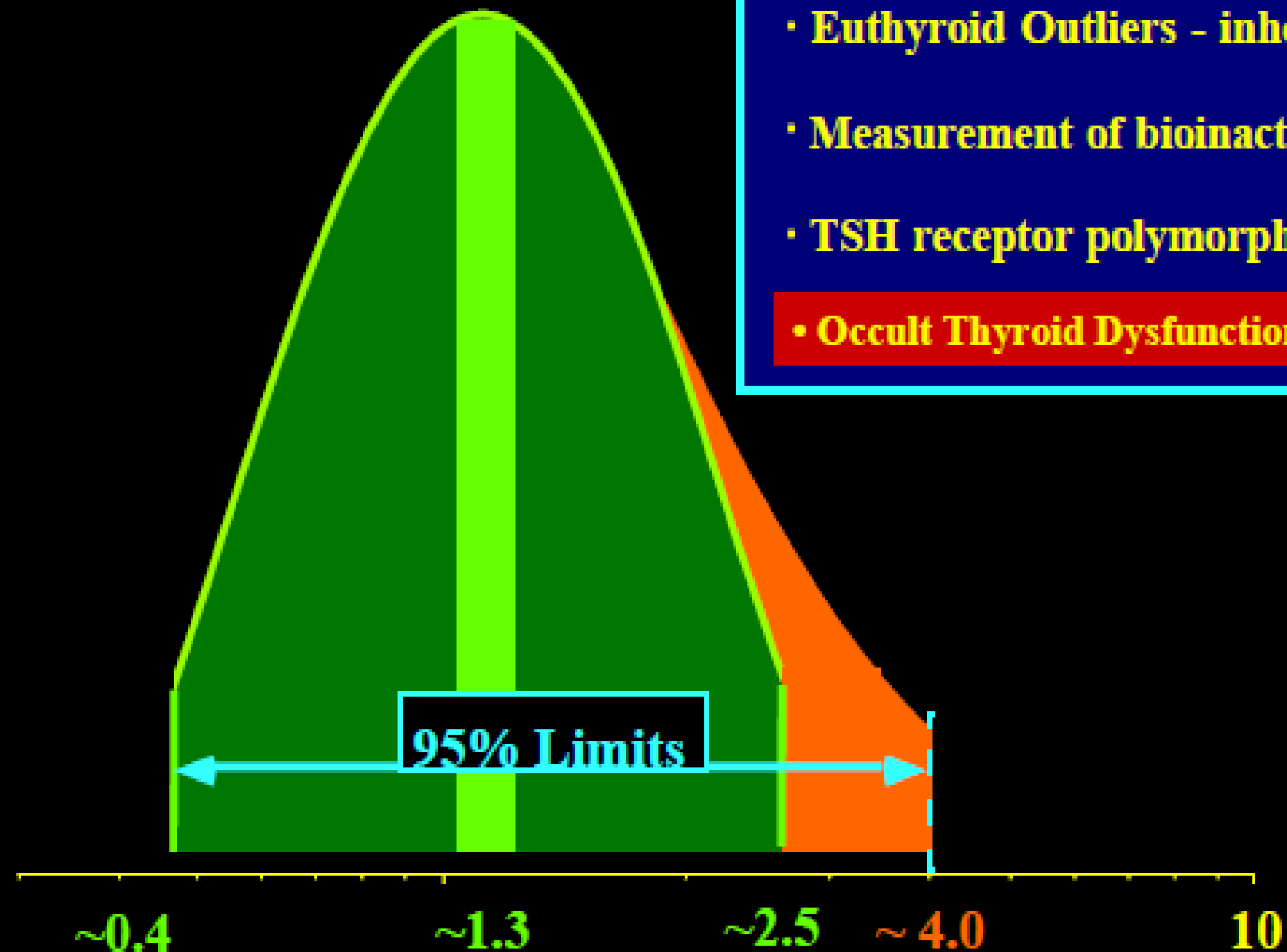
Pathophysiological Factors Widen the TSH Population Reference Range

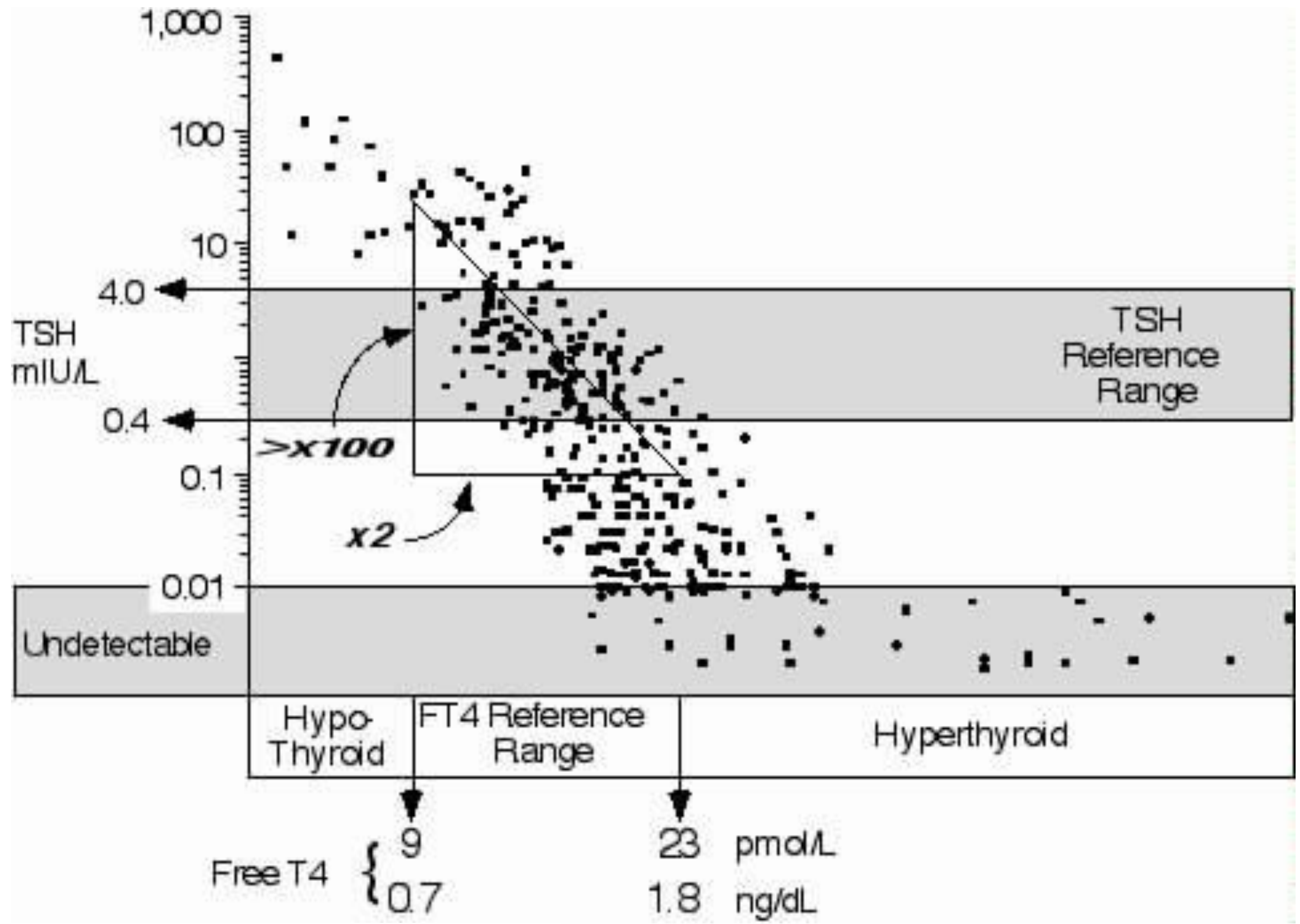


TSH Population Reference Range

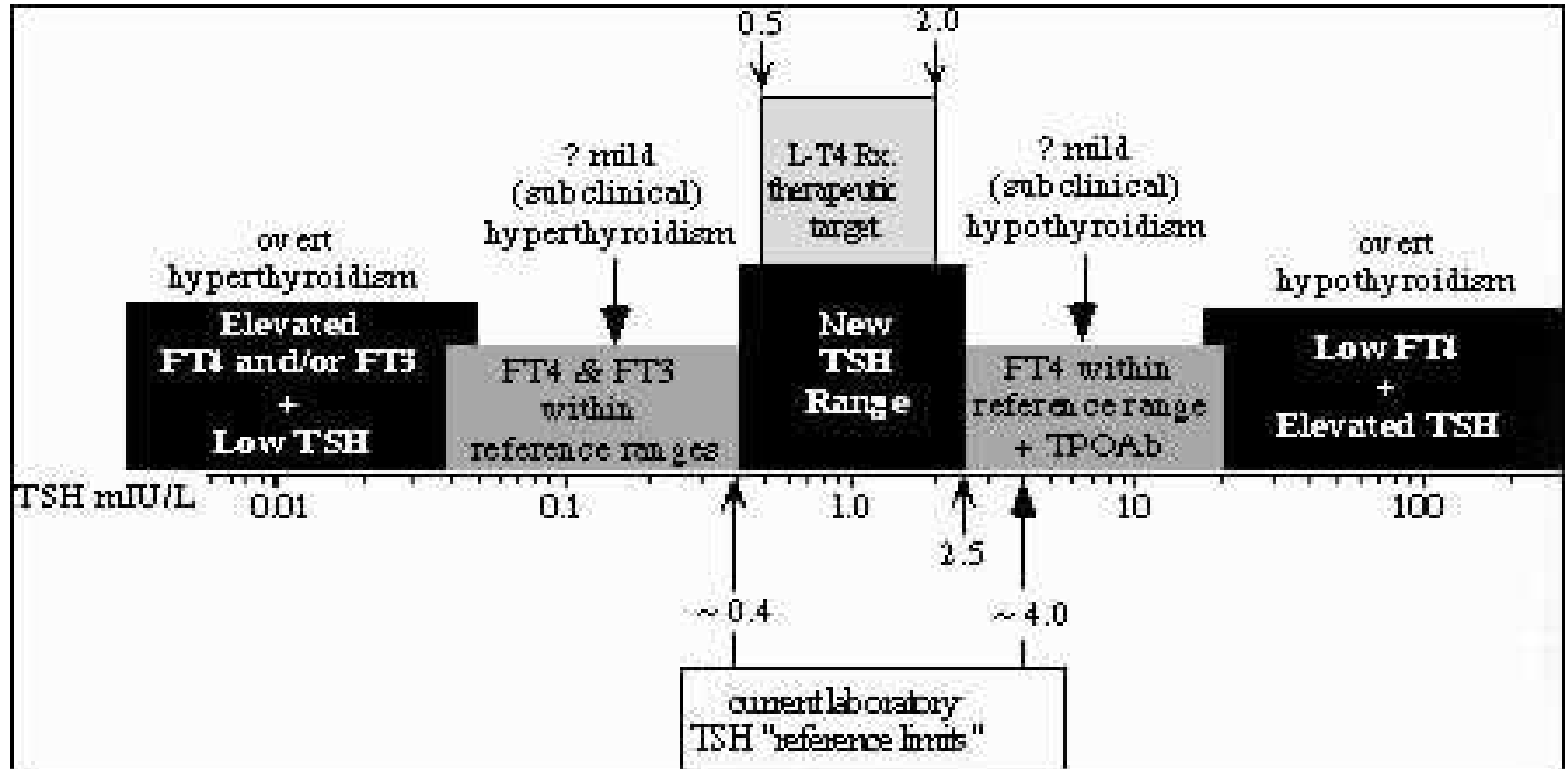
Reasons for the persistent skew in the TSH upper limit include:

- Euthyroid Outliers - inherent TSH lability
- Measurement of bioinactive TSH isoforms
- TSH receptor polymorphisms - ↓ TSH sensitivity
- Occult Thyroid Dysfunction (Hashimotos' Thyroiditis)

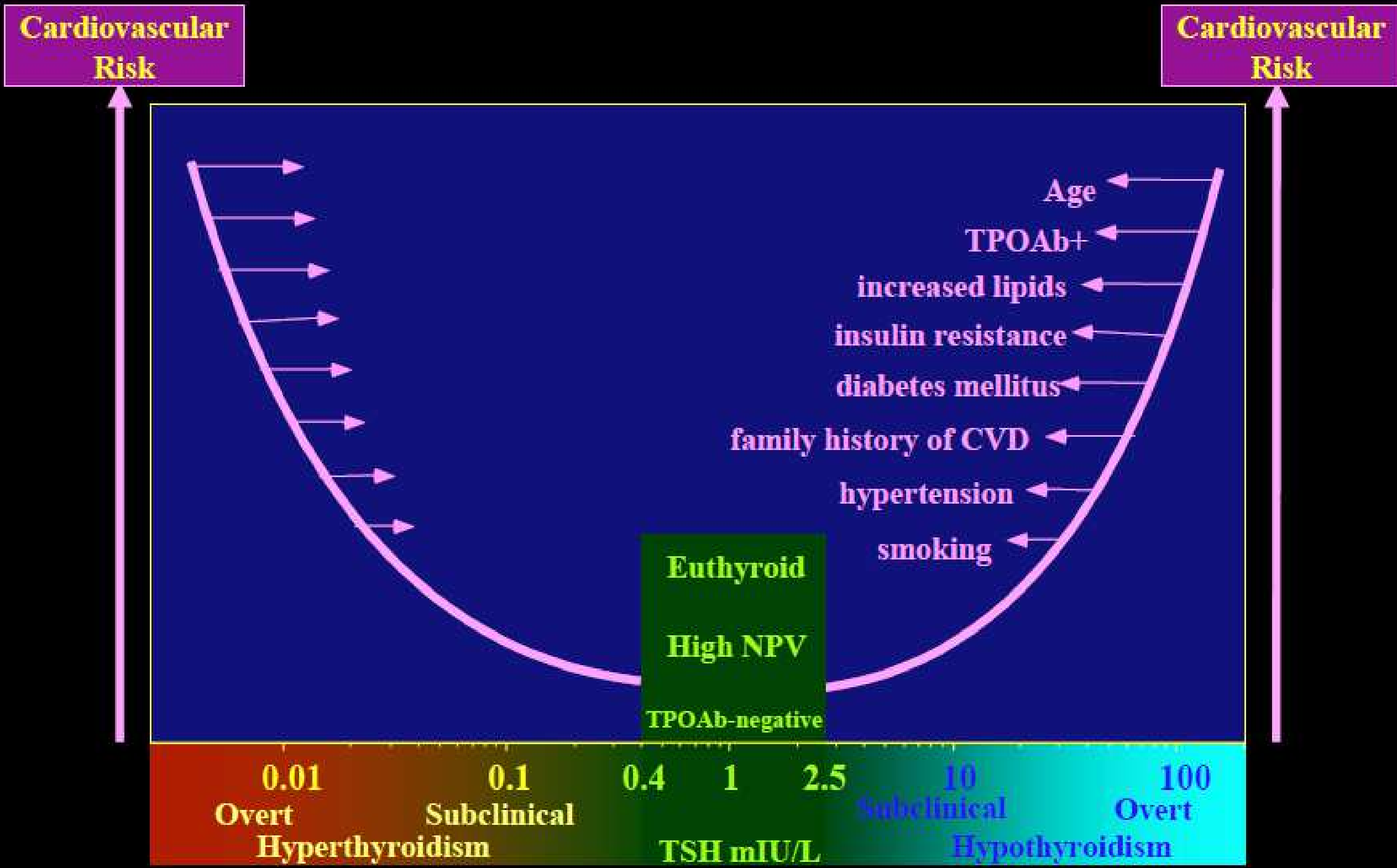




Rangos de referencia de TSH



How Should the New TSH Reference Range Concepts be Applied to Clinical Practice?

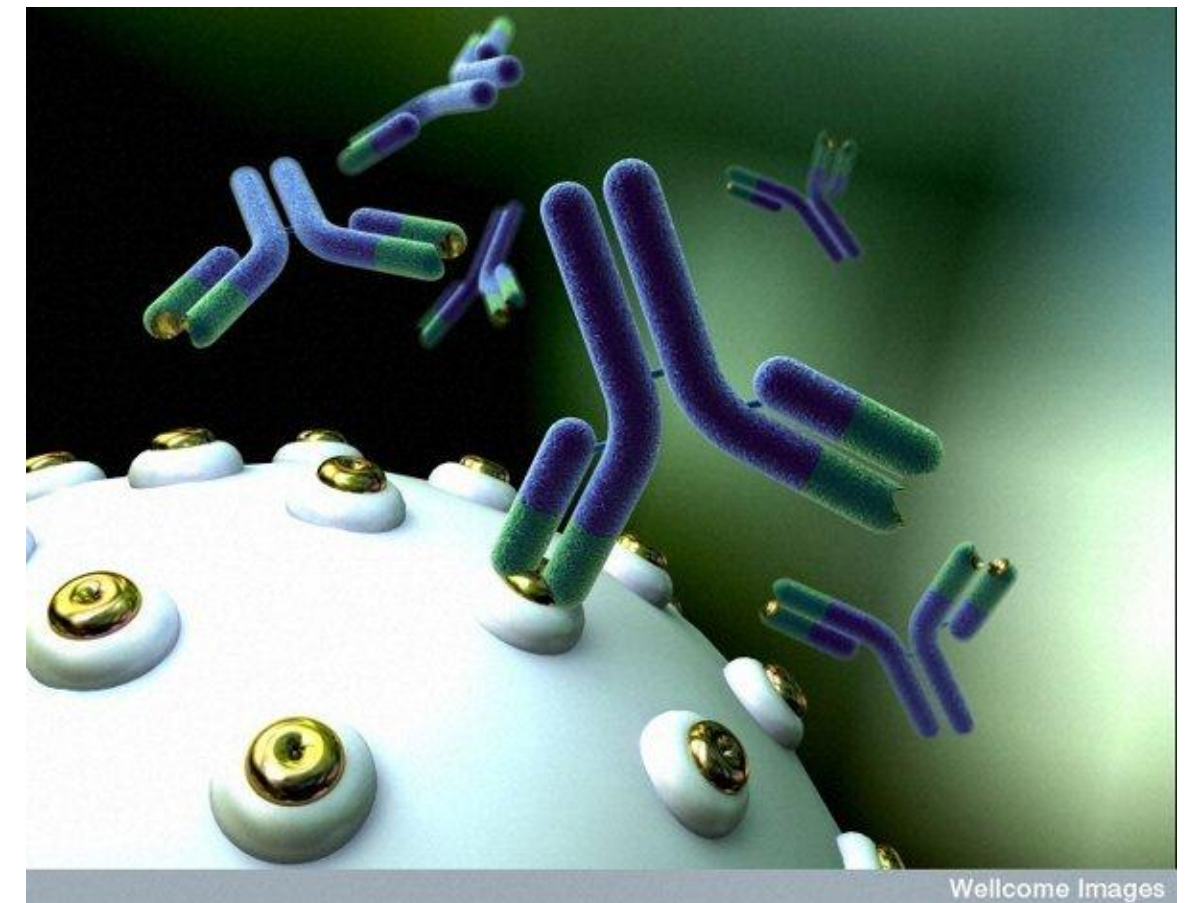


| Age | TSH Child/ Adult Ratio | TSH Ranges mIU/L | FT4 Child/ Adult Ratio | FT4 Ranges pmol/L (ng/dL) |
|--------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| Midgestation Fetus | 2.41 | 0.7-11 | 0.2 | 2-4 (0.15-0.34) |
| LBW cord serum | 4.49 | 1.3-20 | 0.8 | 8-17 (0.64-1.4) |
| Term infants | 4.28 | 1.3-19 | 1 | 10-22 (0.8-1.9) |
| 3 days | 3.66 | 1.1-17 | 2.3 | 22-49 (1.8-4.1) |
| 10 weeks | 2.13 | 0.6-10 | 1 | 9-21 (0.8-1.7) |
| 14 months | 1.4 | 0.4-7.0 | 0.8 | 8-17 (0.6-1.4) |
| 5 years | 1.2 | 0.4-6.0 | 0.9 | 9-20 (0.8-1.7) |
| 14 years | 0.97 | 0.4-5.0 | 0.8 | 8-17 (0.6-1.4) |
| Adult | 1 | 0.4-4.0 | 1 | 9-22 (0.8-1.8) |

Rangos de referencia para TSH y FT4 durante la Gestación y la Niñez

AUTOINMUNIDAD Y TIROIDES

- **ANTÍGENOS:**
 - Receptor de TSH
 - Enzima peroxidasa
 - Tiroglobulina
- **ANTICUERPOS:**
 - Estimuladores función: **TRAS**
 - Bloqueadores función: **TRAB**
 - Citotóxicos : **Ac anti TPO**
 - Sin efecto evidente: **Ac Anti Tg**
- **CARACTERÍSTICAS:**
 - Defecto linfocitos T
 - Especificidad órgano
 - Trasmisión genética



Wellcome Images

Anticuerpos antitiroideos

La presencia de anticuerpos antitiroideos tiene gran valor predictivo de una disfunción autoinmune tiroidea, aún con TSH basal normal.

Anticuerpos anti-TPO

- Hashimoto 95%
- Enfermedad de Graves 85%

Anticuerpos anti-Tg

- Hashimoto 60%
- Enfermedad de Graves 30%

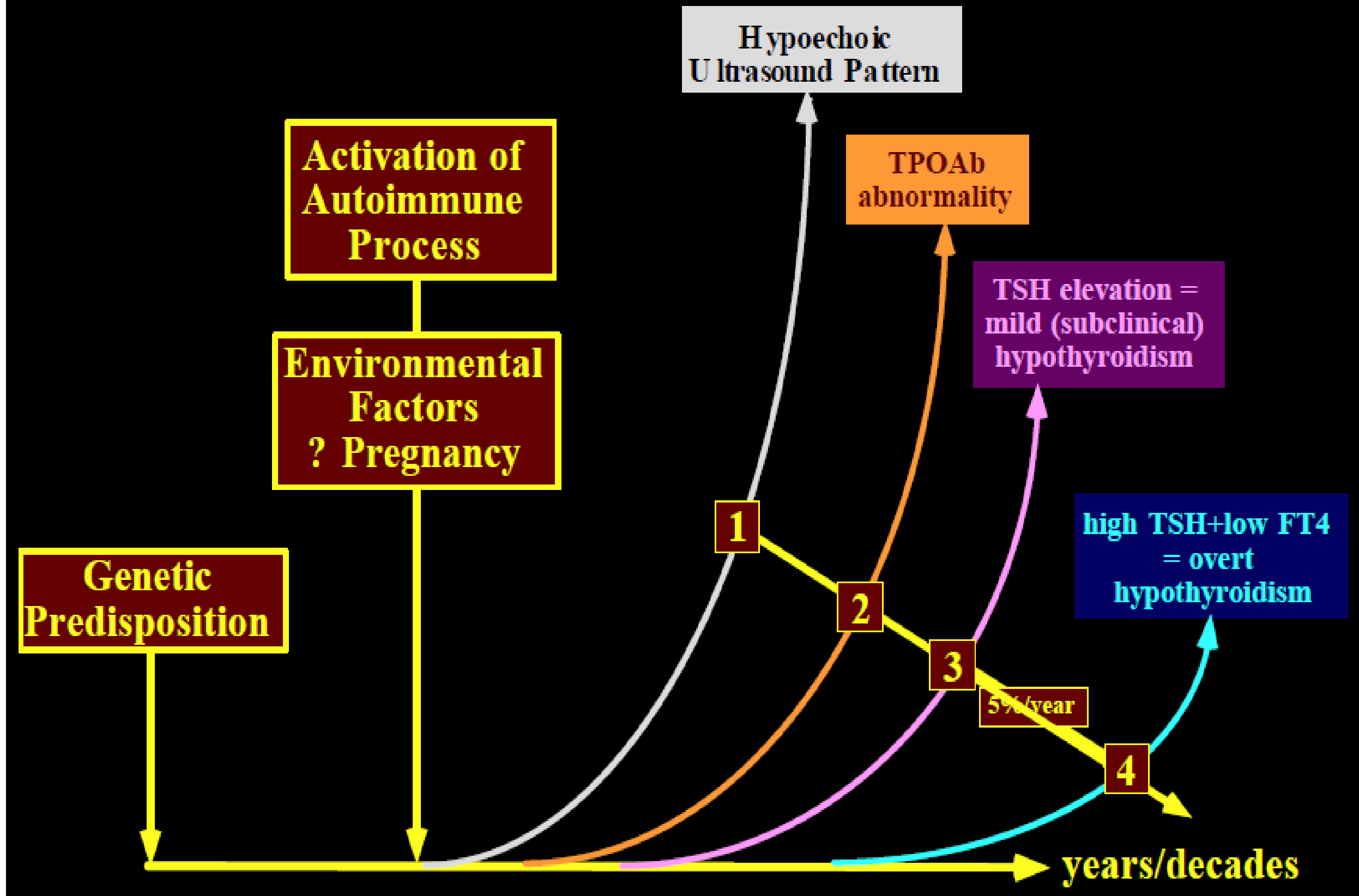
Anticuerpos anti-TSH-R

No están indicados para el diagnóstico de Enfermedad de Graves

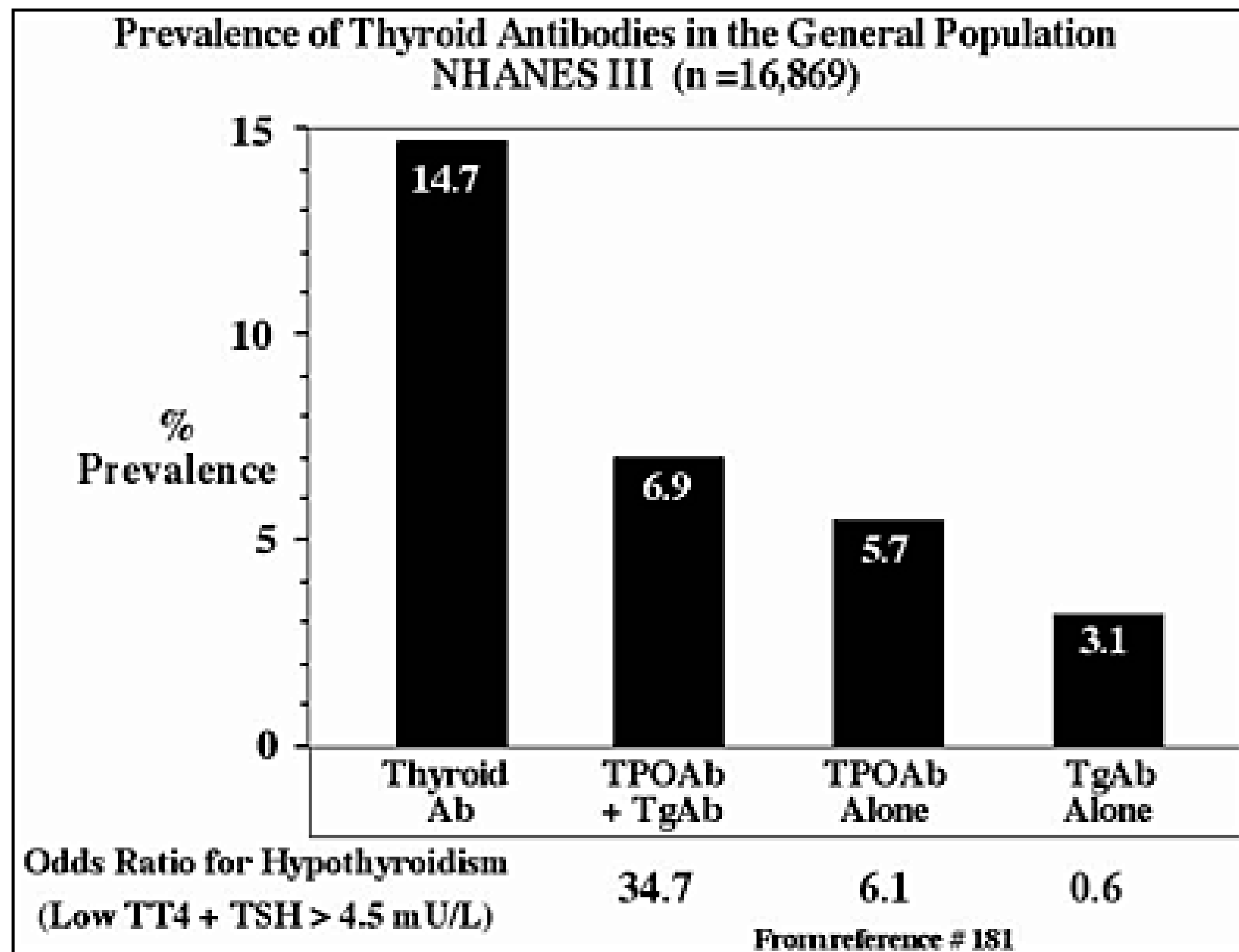
Indicaciones

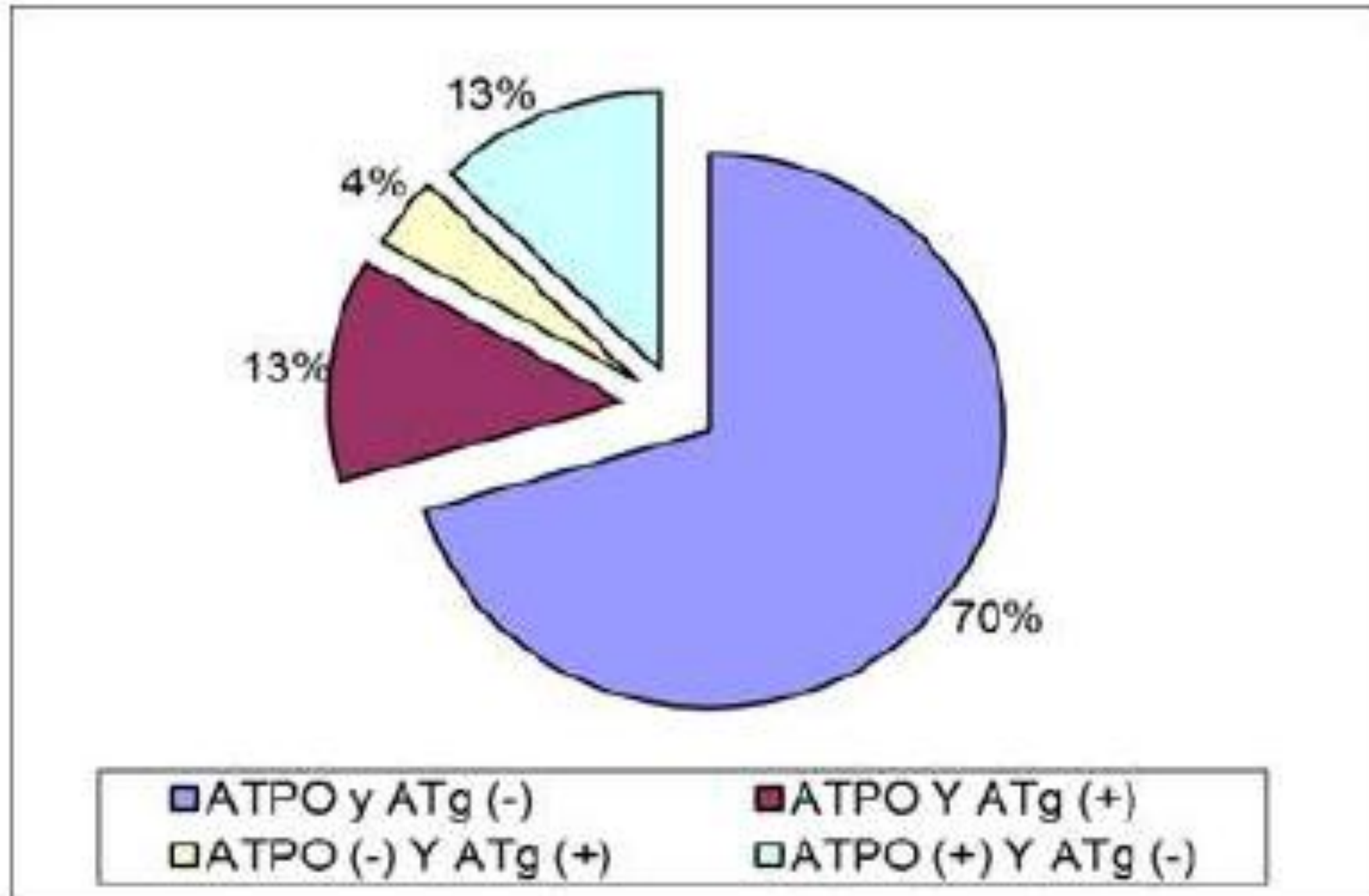
- Diagnóstico diferencial de exoftalmos
- Diagnóstico diferencial de mixedema pretibial
- Diagnóstico diferencial con bocio multinodular tóxico
- Sospecha de tirotoxicosis no autoinmune
- En mujeres con enfermedad de Graves y embarazo
- En tirotoxicosis neonatal

Developing Autoimmune Thyroid Dysfunction (Hashimoto's Thyroiditis)



Prevalencia de AAT y Riesgo Hipotiroidismo





Importance of detection of anti-TPO and ATG in patients with TSH values between 2.5 and 4.5 mU/l and their prevalence at the Hospital Aeronáutico Córdoba

| Test | TT4 | FT4 | TT3 | FT3 | TSH | Tg |
|--------------------|---------------------|---------------|----------------|---------------|------------|------------------|
| | nmol/L(μ g/dL) | pmol/L(ng/dL) | nmol/L(ng/dL) | pmol/L(ng/L) | mIU/L | μ g/L(ng/mL) |
| | 58-160/4.5-12.6 | 9-23/0.7-1.8 | 1.2-2.7/80-180 | 3.5-7.7/23-50 | 0.4-4.0 | 3.0-40.0 |
| Within person %CV | 6.0 | 9.5 | 5.6 | 7.9 | 19.7 | 8.7 |
| Between person %CV | 12.1 | 12.1 | 14.8 | 22.5 | 27.2 | 66.6 |

Variabilidad Biológica

Diagnóstico

Hipotiroidismo Primario

| TSH | T4L | T3 total |
|-----|-----|----------|
| ↑ | ↓ | ↓ |



Medición de Acs *a* TPO

Hipotiroidismo *Subclínico*

| TSH | T4L | T3 total |
|---------------------------------|-----|----------|
| ↑ 4 – 15 mUI/mL *repetida | N | N |



Medición de Acs *a* TPO

Hipotiroidismo Central

| TSH | T4L | T3 total |
|------|-----|----------|
| ↓↔↑* | ↓ | ↓ |

*TSH biológicamente inactiva



Pruebas de función hipotálamo-hipofisarias:

Adrenal, FSH, LH, GH...

Diagnóstico

Pacientes que se recuperan de una enfermedad aguda no tiroidea

| TSH | T4L | T3 total |
|--------|-----|----------|
| Lig. ↑ | N | N |

Pacientes con poco apego al tratamiento c/ingesta de varias tabletas el día de la visita médica

| TSH | T4L |
|-----|-----|
| ↑ | ↑↑↑ |



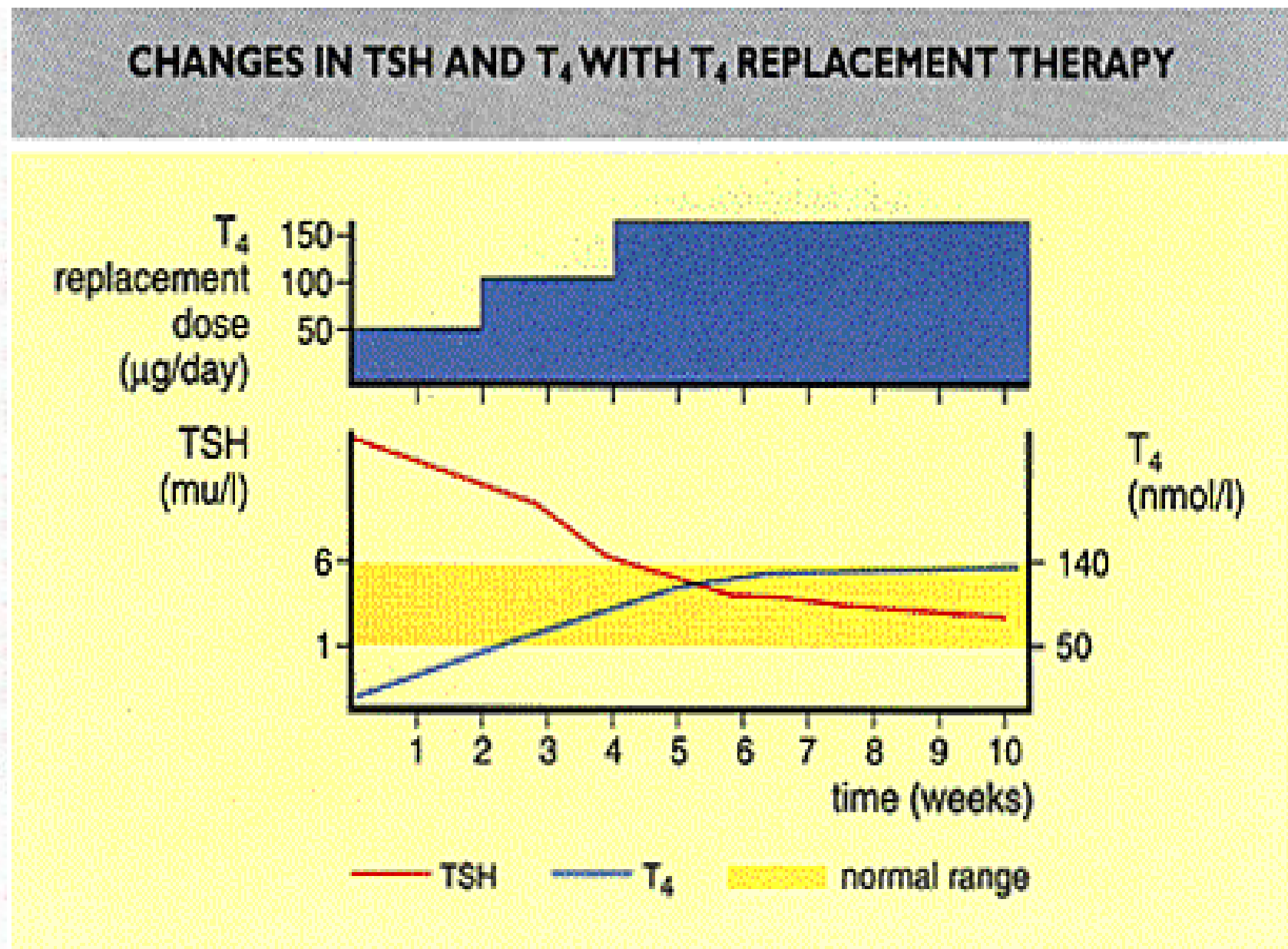
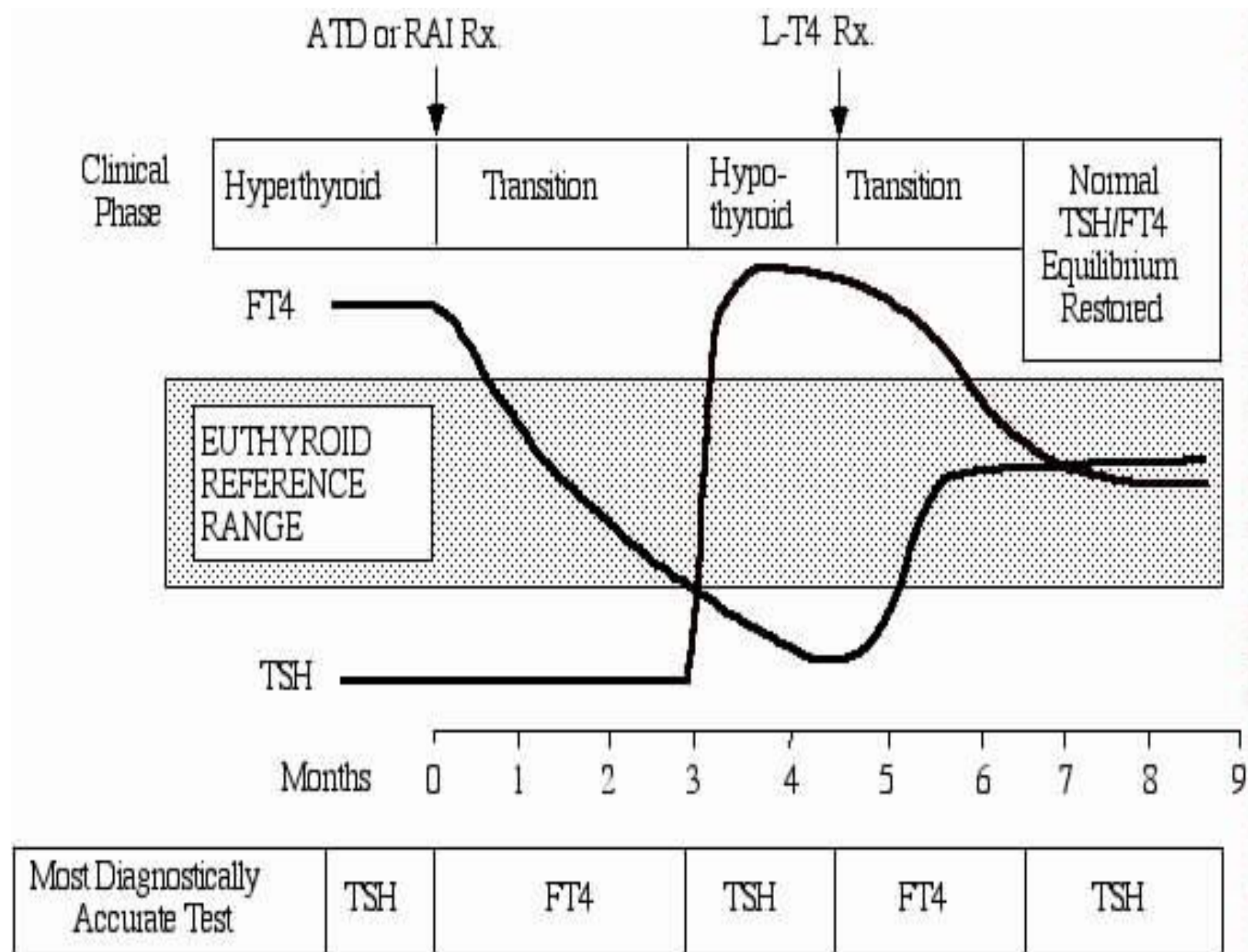


Fig 2. The lag in pituitary TSH reset during transition periods of unstable thyroid status following treatment for hyper- or hypothyroidism

Hipertiroidismo



Laboratorio



Dosaje:

- T3 (mejor marcador)
- TSH
- Ac a TSH R

TABLA 1. CAUSAS DE DISCORDANCIA ENTRE T4L Y TSH EN AUSENCIA DE ENFERMEDAD GRAVE ASOCIADA

| Ensayo discordante | Resultado | | Causas probables | Acción a realizar |
|--------------------|-----------|----------|---|---|
| | TSH | T4L | | |
| T4L | ↑ | N | <ol style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo leve (subclínico) no tratado o tratado con dosis inadecuada de L-T4, o no adhesión al tratamiento | <ol style="list-style-type: none"> Determinar TPOAb. Confirmar TSH después de 6 semanas. Aumentar la dosis de L-T4. Aconsejar cumplimiento del tratamiento |
| | ↓ | N o ↓ | <ol style="list-style-type: none"> Hipertiroidismo leve (subclínico) Sobret ratamiento con T3 | <ol style="list-style-type: none"> ¿Bocio funcionante autónomo? Determinar T3L para descartar tirotoxicosis por T3 |
| | N | ↑ | <ol style="list-style-type: none"> Común durante el tratamiento con L-T4 Alteraciones en las proteínas transportadoras (por ejemplo en la FDH) Interferencia por anticuerpos (anticuerpo anti T4, HAMA o factor reumatoideo) | <ol style="list-style-type: none"> Situación esperada en el trat. del hipotiroidismo que debe controlarse 2 y 3. Determinar la T4L con un método alternativo, idealmente con alguno que use separación física (por ejemplo diálisis de equilibrio o ultrafiltración) |
| | N | ↓ | <ol style="list-style-type: none"> Fármacos que compiten con las proteínas transportadoras [ver Sección-3 B3 (c) vi] Embarazo | <ol style="list-style-type: none"> Determinar la T4L mediante un método que use dilución mínima Determinar la T4L con un método insensible a la albúmina. Usar rangos de referencia específicos para el método y para cada trimestre. |
| TSH | ↑ | N | <ol style="list-style-type: none"> Desequilibrio (primeras 6 a 8 semanas de trat. con L-T4 para el hipotiroidismo primario) HAMA y otras interferencias | <ol style="list-style-type: none"> Controlar nuevamente la TSH antes de ajustar la dosis de L-T4. Una TSH alta persiste meses después del trat. para el hipotiroidismo severo Controlar la TSH (nueva muestra) con un método alternativo |
| | ↓ | N | <ol style="list-style-type: none"> Desequilibrio (primeros 2 a 3 meses post trat. para el hipertiroidismo) Medicamentos (por ejemplo glucocorticoides, dopamina) | <ol style="list-style-type: none"> Usar T4L y T3L al comienzo del trat. del hipertiroidismo para controlar el estado tiroideo. La TSH puede demorar meses en normalizarse después de iniciado el trat. para el hipertiroidismo severo |
| | N o ↑ | ↑ | <ol style="list-style-type: none"> Adenoma hipofisario secretante de TSH | <ol style="list-style-type: none"> Controlar la TSH (nueva muestra) con un método alternativo Hacer prueba de TRH/TSH o prueba de supresión con L-T3 o L-T4 Medir sub unidad alfa de TSH Realizar estudios de imágenes de la hipófisis |
| | N | ↓ | <ol style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo central | Evaluar: <ol style="list-style-type: none"> ¿bioactividad reducida de la TSH inmunorreactiva? ¿otros signos de deficiencia hipofisaria? ¿respuesta plana al TRH? |

Cáncer de Tiroides



Laboratorio

Cáncer Medular

- Se origina de las células C parafoliculares (también llamadas las células-C)
- Calcitonina.
- Protooncogen RET.



Laboratorio

Cáncer Diferenciado de Tiroides

- Se utiliza el laboratorio para seguimiento post tratamiento:
- Tiroglobulina post supresión de medicación T4.
- Tiroglobulina post TSHrh (Thyrogen)
- Ac a Tiroglobulina (ultrasensible).
- FT4
- TSH (se esperan valores mayores a 100 uUI/ml)





- La tiroglobulina del lavado de aguja (Tg-PAAF) junto con la citología de la punción-aspiración con aguja fina (cito-PAAF) son procedimientos recomendados para el diagnóstico de metástasis ganglionares cervicales y recurrencias del cáncer diferenciado de tiroides.

- Resulta una herramienta en el diagnóstico diferencial de adenopatías cervicales metastásicas.
- En pacientes con CT y lesiones cervicales sospechosas, la Tg-PAAF mejora la sensibilidad diagnóstica de la cito-PAAF aislada.
- Quedan por definir una estandarización universal de la técnica y unos valores de corte válidos de Tg-PAAF (de acuerdo al inmunoanálisis empleado) por encima de los cuales considerar la lesión maligna.

Endocrinol Nutr. 2013; 60(9):495---503

Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (3): 155-159



GRACIAS