

Curso Diagnóstico de Laboratorio en la Clínica Médica de Hoy

Enfermedades Tiroideas



Bioq César Yené

26 junio 2018

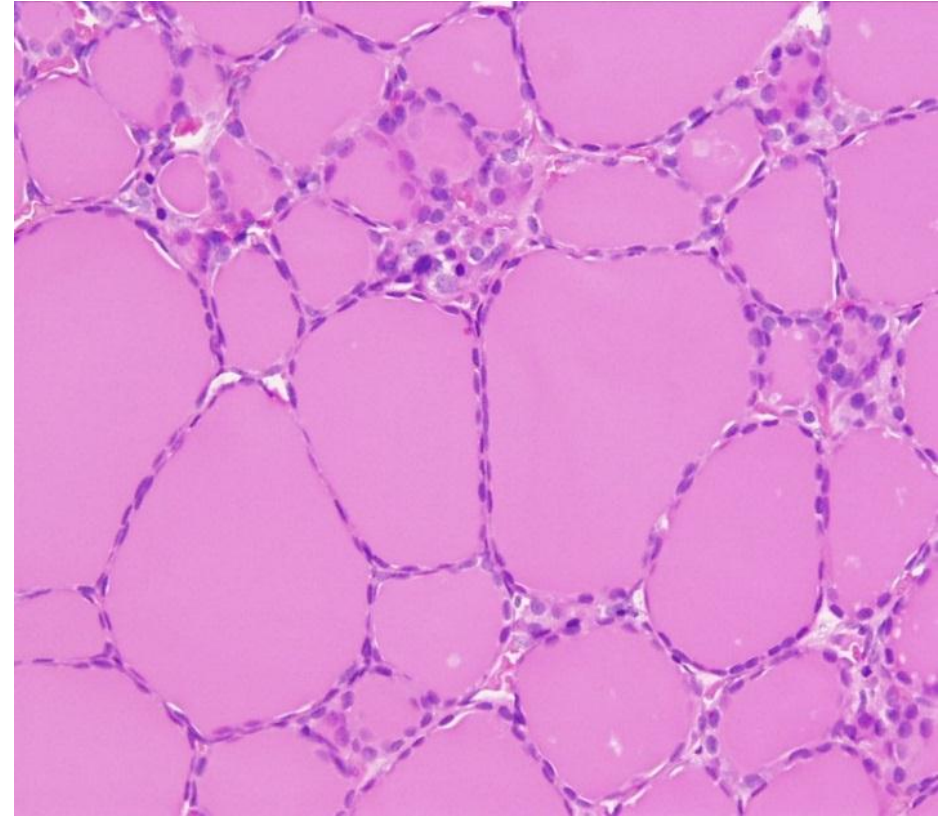


Histología de la Tiroides

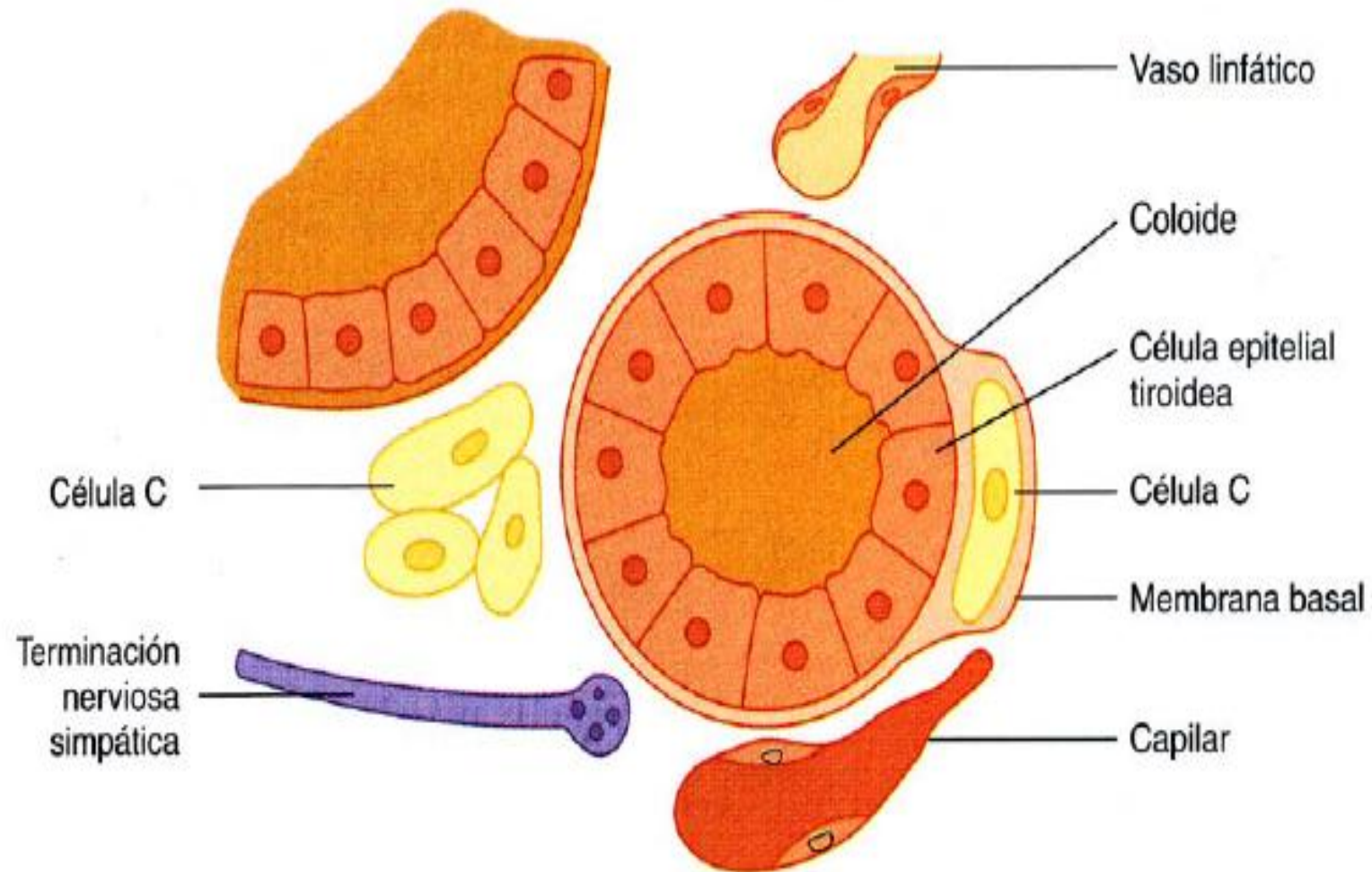
Formada por folículos llenos de coloide

Rodeados por una capa de células epiteliales

- Sintetizan tiroglobulina \Rightarrow al lumen folicular
- Biosíntesis de hormonas tiroideas ocurre en la interfase célula-coloide
- Endocitosis al lumen
- Exocitosis al torrente sanguíneo



Anatomía del folículo

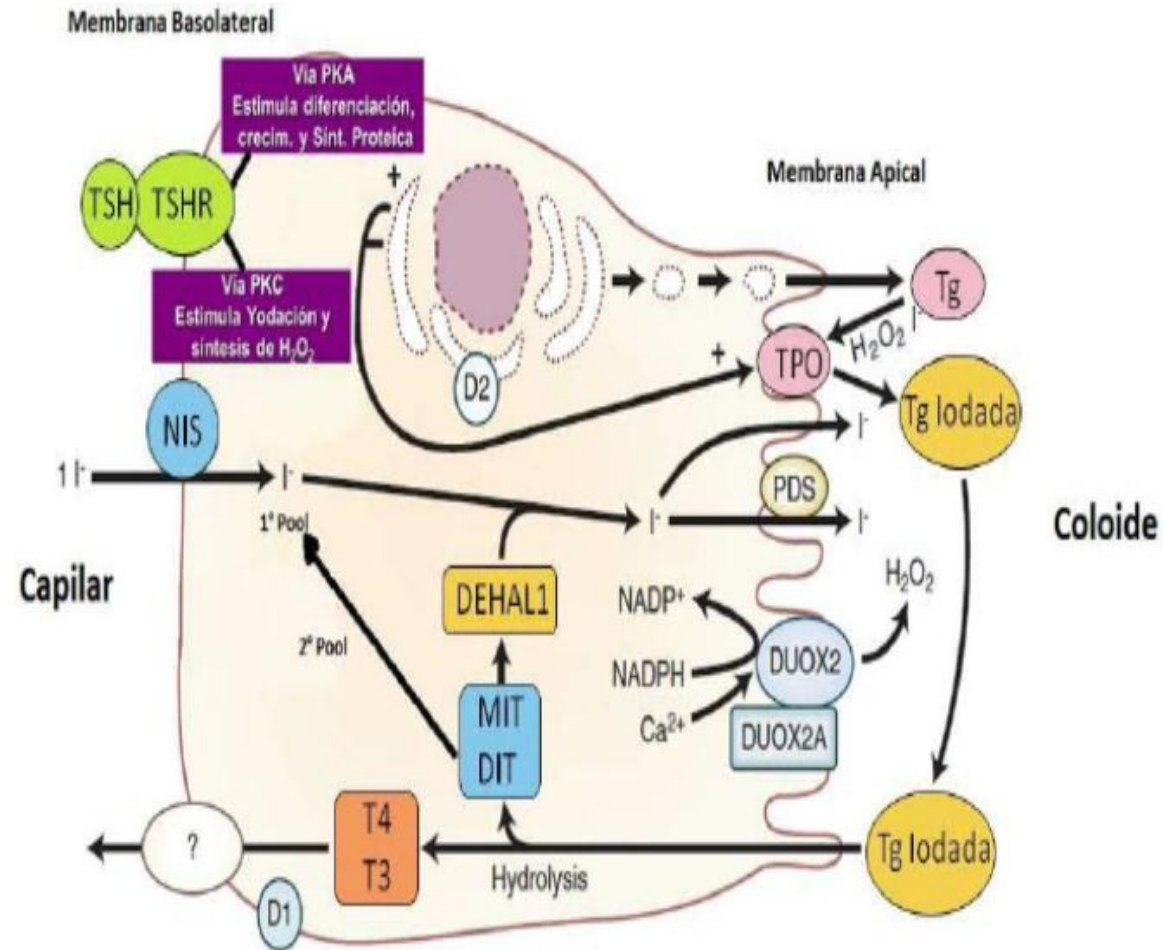


Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

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

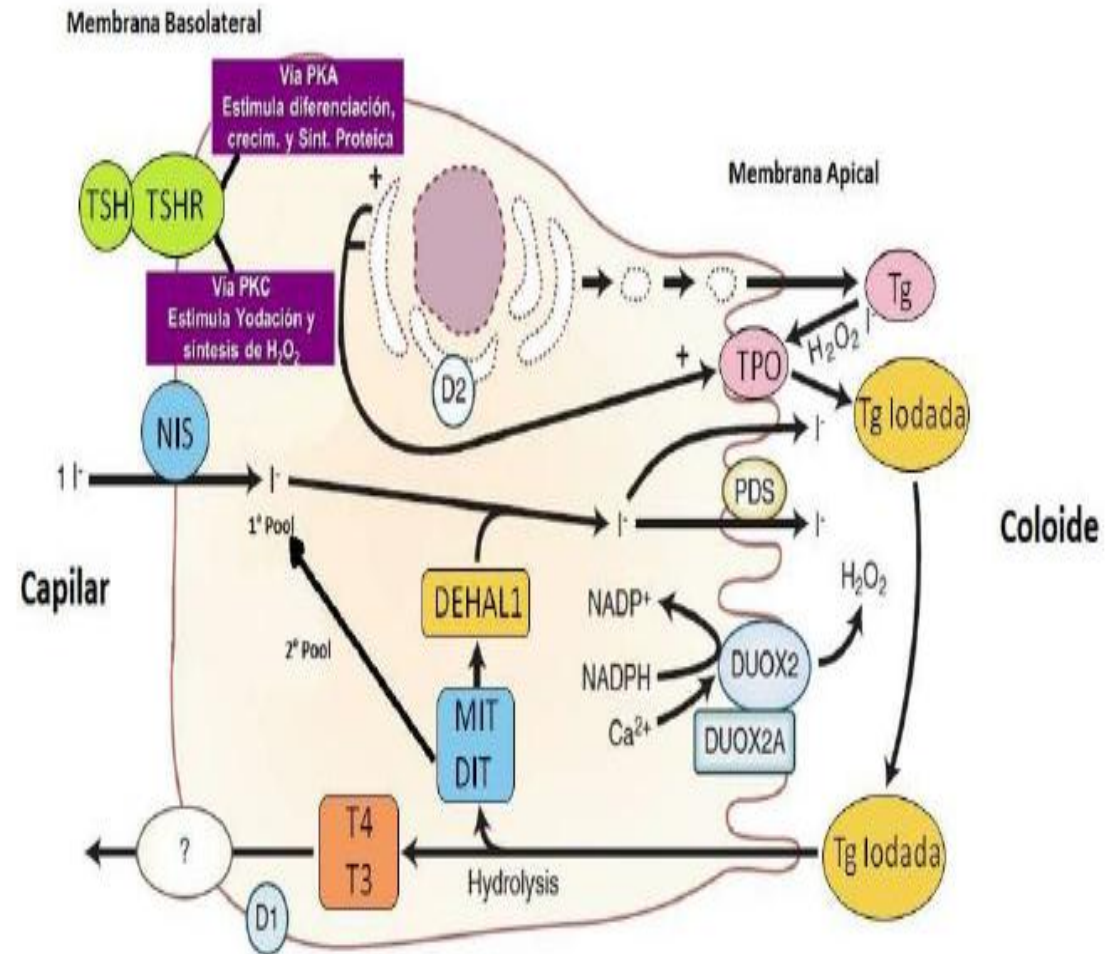


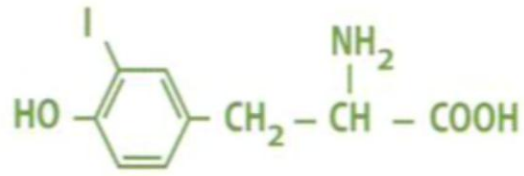
Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

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

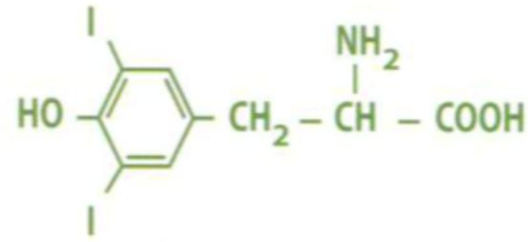
Se incorpora a a grupos tirosilo de la tiroglobulina sintetizada por las células foliculares

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

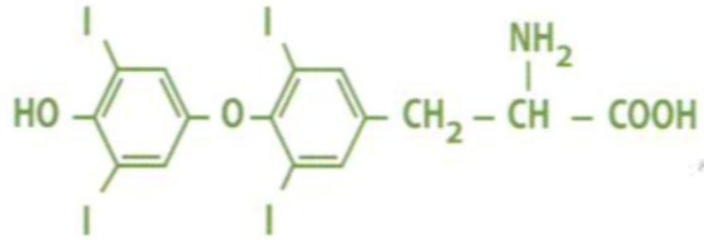




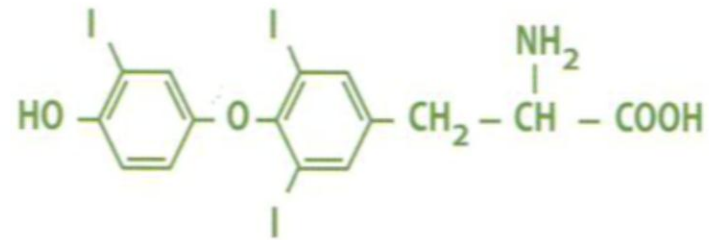
Monoiodotirosina (MIT)



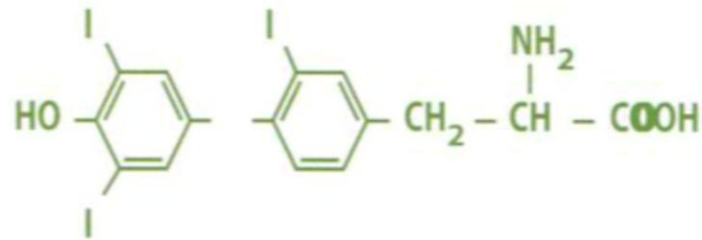
Diiodotirosina (DIT)



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

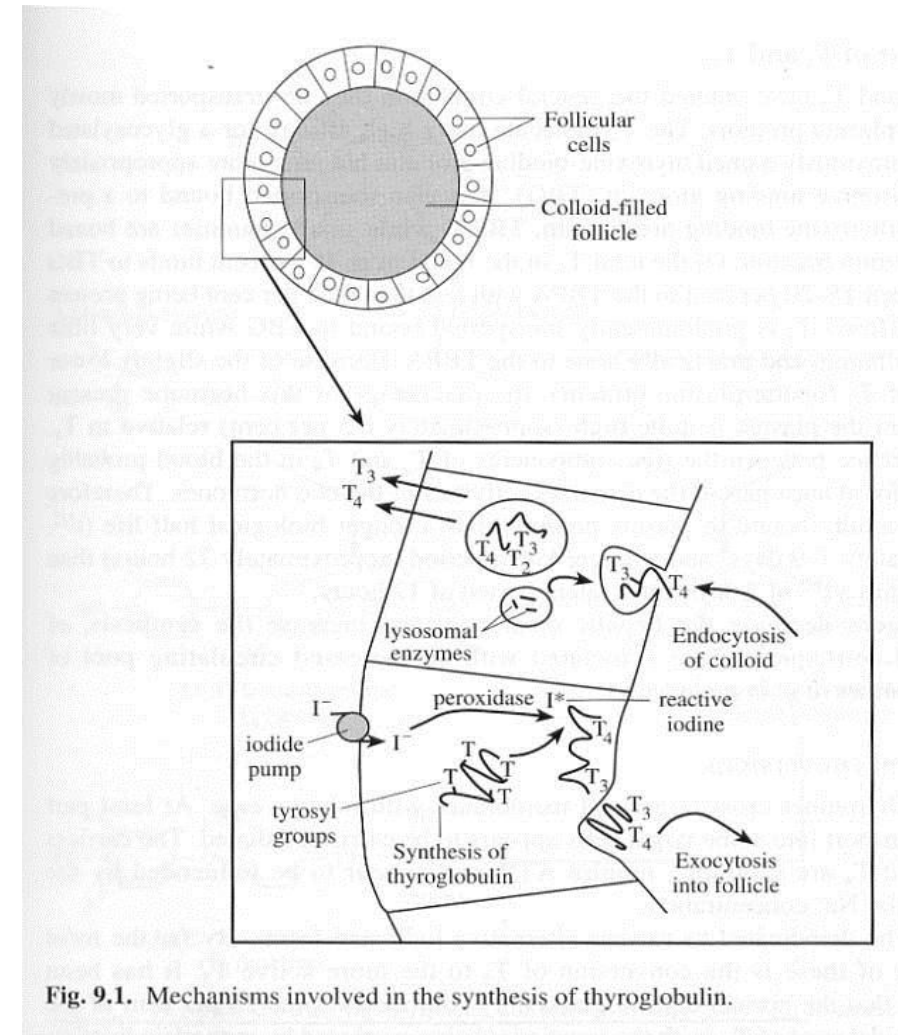
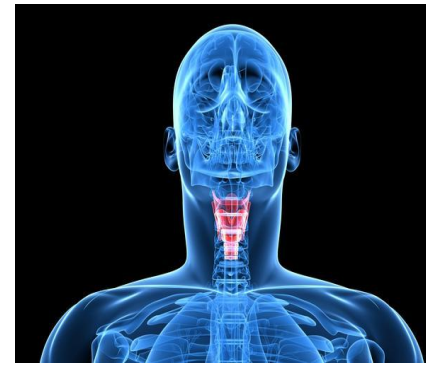
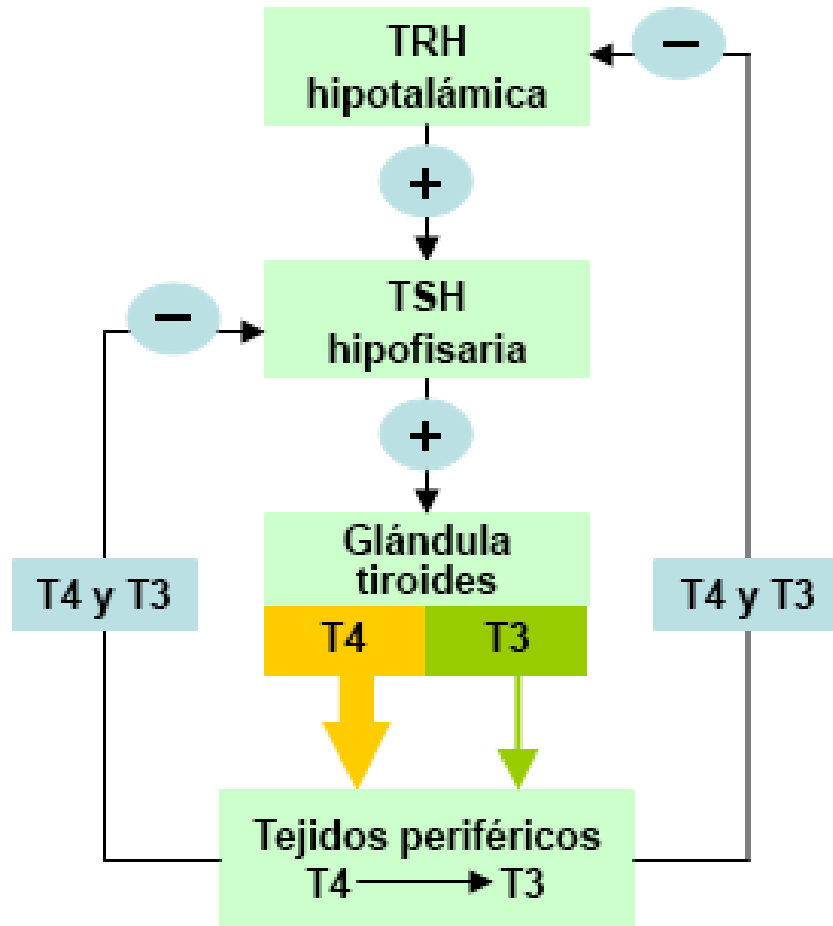


Fig. 9.1. Mechanisms involved in the synthesis of thyroglobulin.



TSH



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

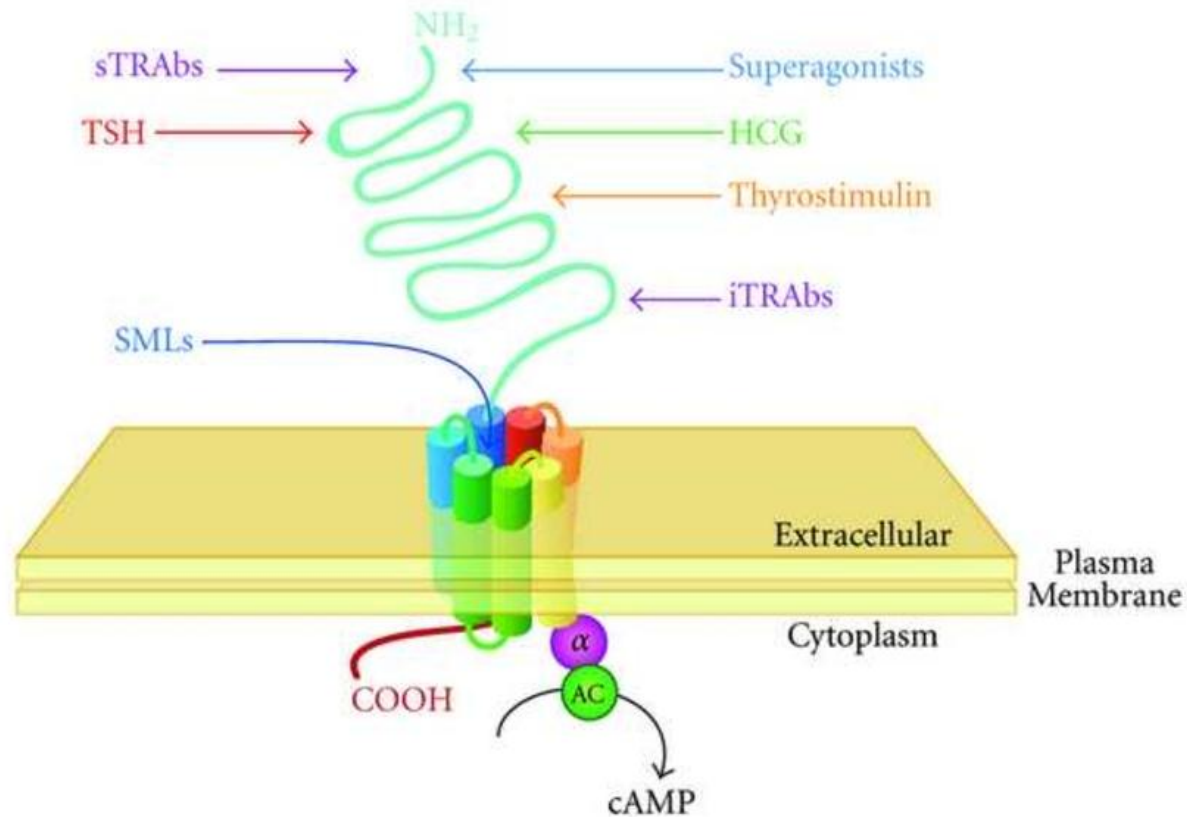
Se libera en forma pulsátil

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



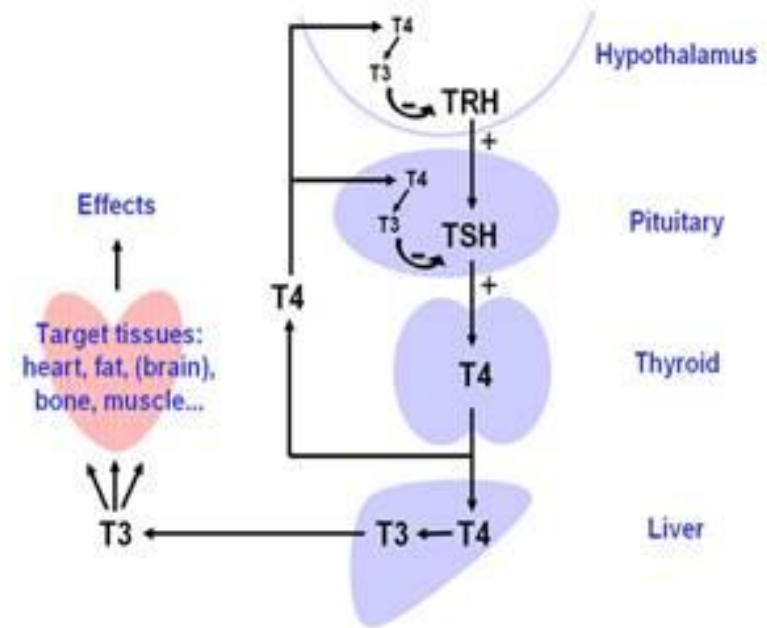
TSH

- Hormona glicoproteica compuesta por 2 subunidades: α y β

- 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:

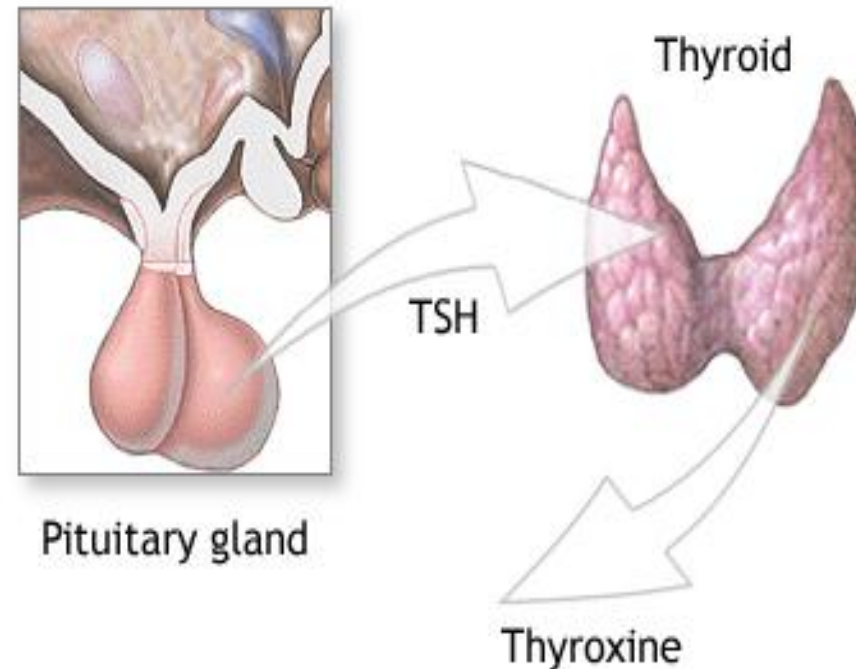
T3 1.4 - 30 nmol / L

0,80 – 2,00 ng/ml

T4 60 - 160 nmol / L

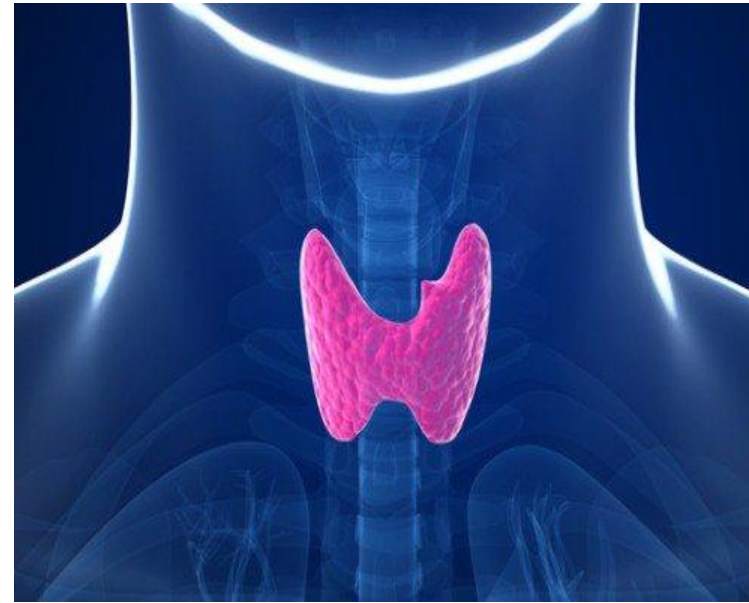
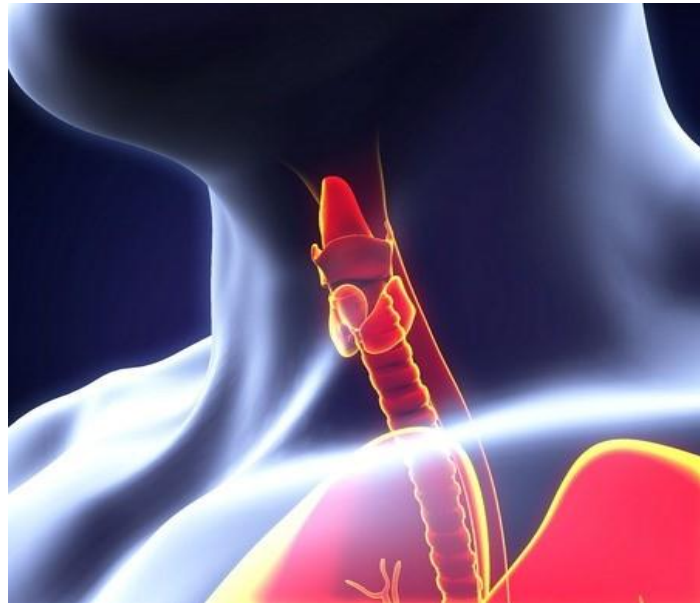
5,1 – 14,1 ug/dl

FT4 0,93 – 1,70 ng/ml

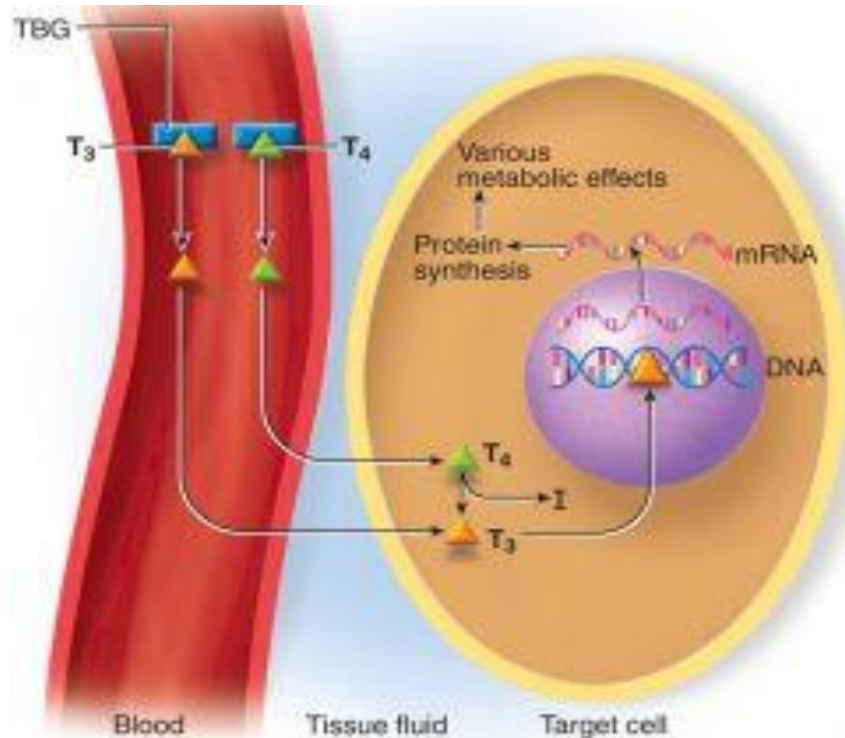
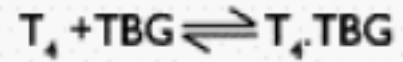


Transporte de Hormonas Tiroideas

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



Globulina Transportadora de Tiroxina (TBG)



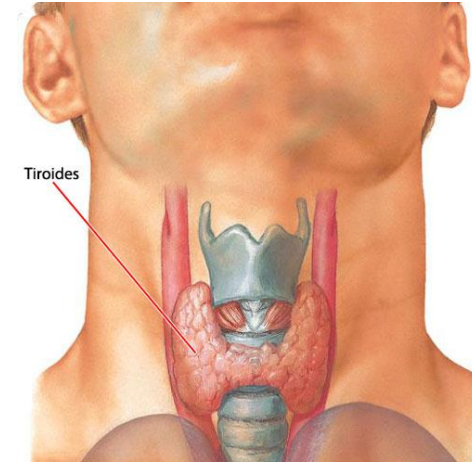
- Transporta 70 % de las hormonas tiroideas circulantes
- Andrógenos, glucocorticoides y enfermedad no tiroidea severa ↓ TBG
- Salicilatos, fenitoína, fenilbutazona y diazepam compiten con las hormonas tiroideas por los sitios de ligadura
- Heparina estimula protein lipasa que libera ácidos grasos libres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



ALBÚMINA

Transporta 15 - 20 % de las hormonas tiroideas

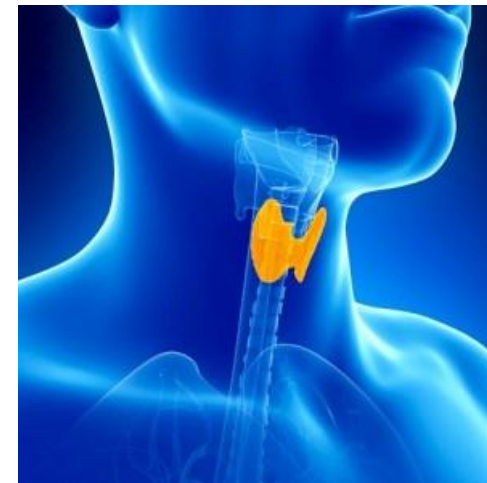
Principal fuente de T4 y T3 libres



TRANSTIRETINA O TBPA

Transporta 10 – 15 % de la T4 circulante

Menor afinidad por T3



Receptores de Hormonas Tiroideas

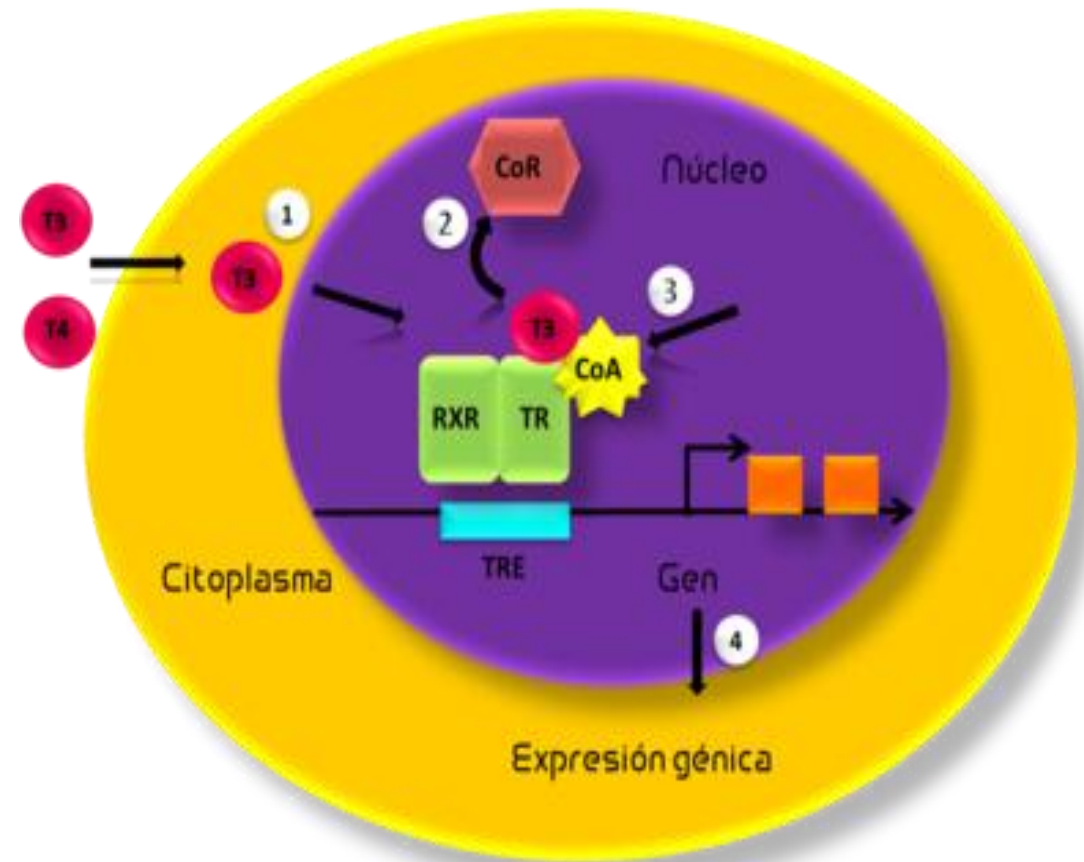
La hormona libre atraviesa la membrana celular

a. Por difusión

b. Por transportador

En citoplasma se fija a receptor nuclear específico

T4 \Rightarrow 5' deiodinasa \Rightarrow T3 (hormona activa)





Hipotiroidismo



Iodo

- La deficiencia de Iodo es la causa más común de Hipotiroidismo y Bocio en el mundo.

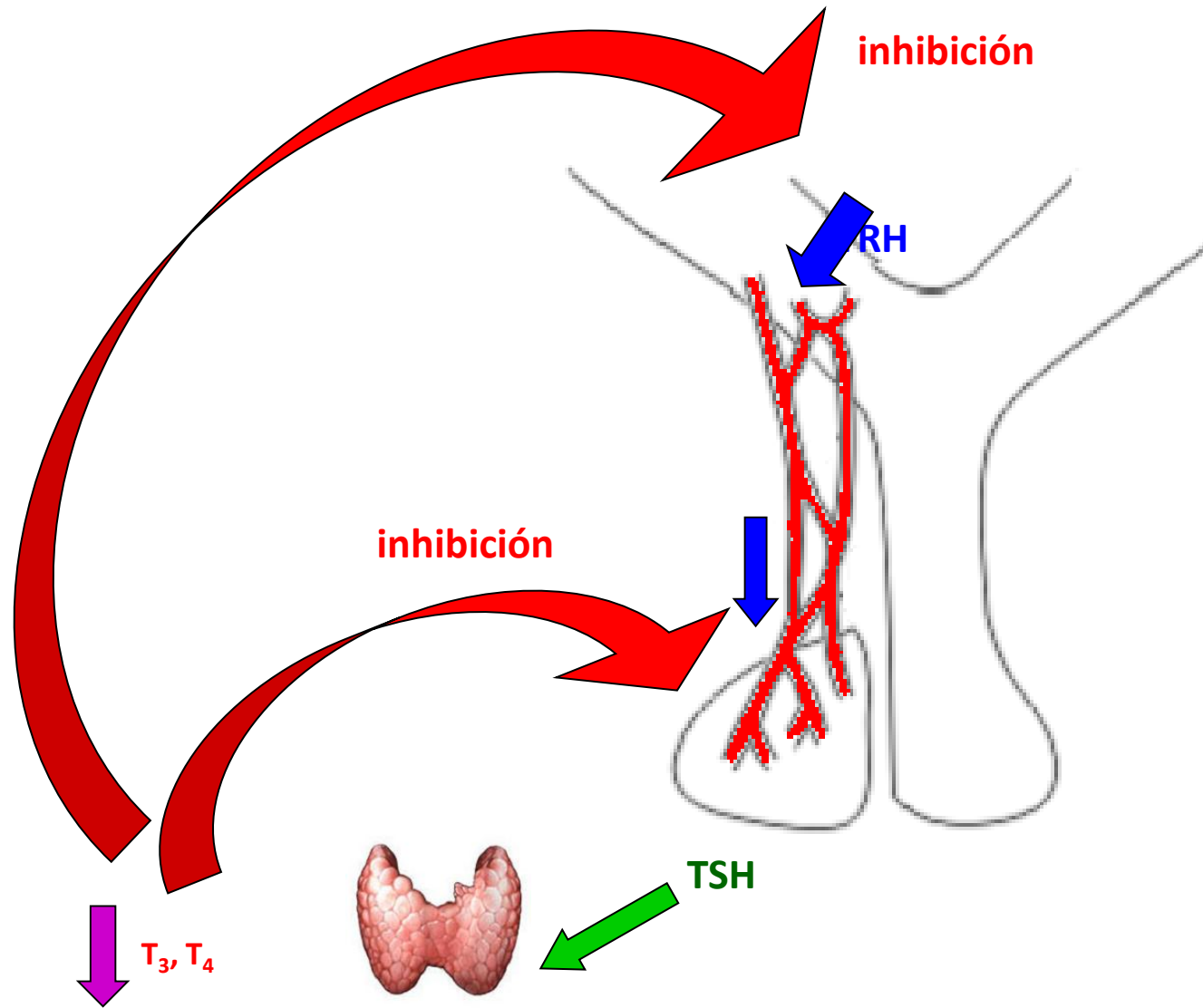


- El hipotiroidismo transitorio puede ser por exceso de Iodo (efecto de Wolff-Chaikoff)

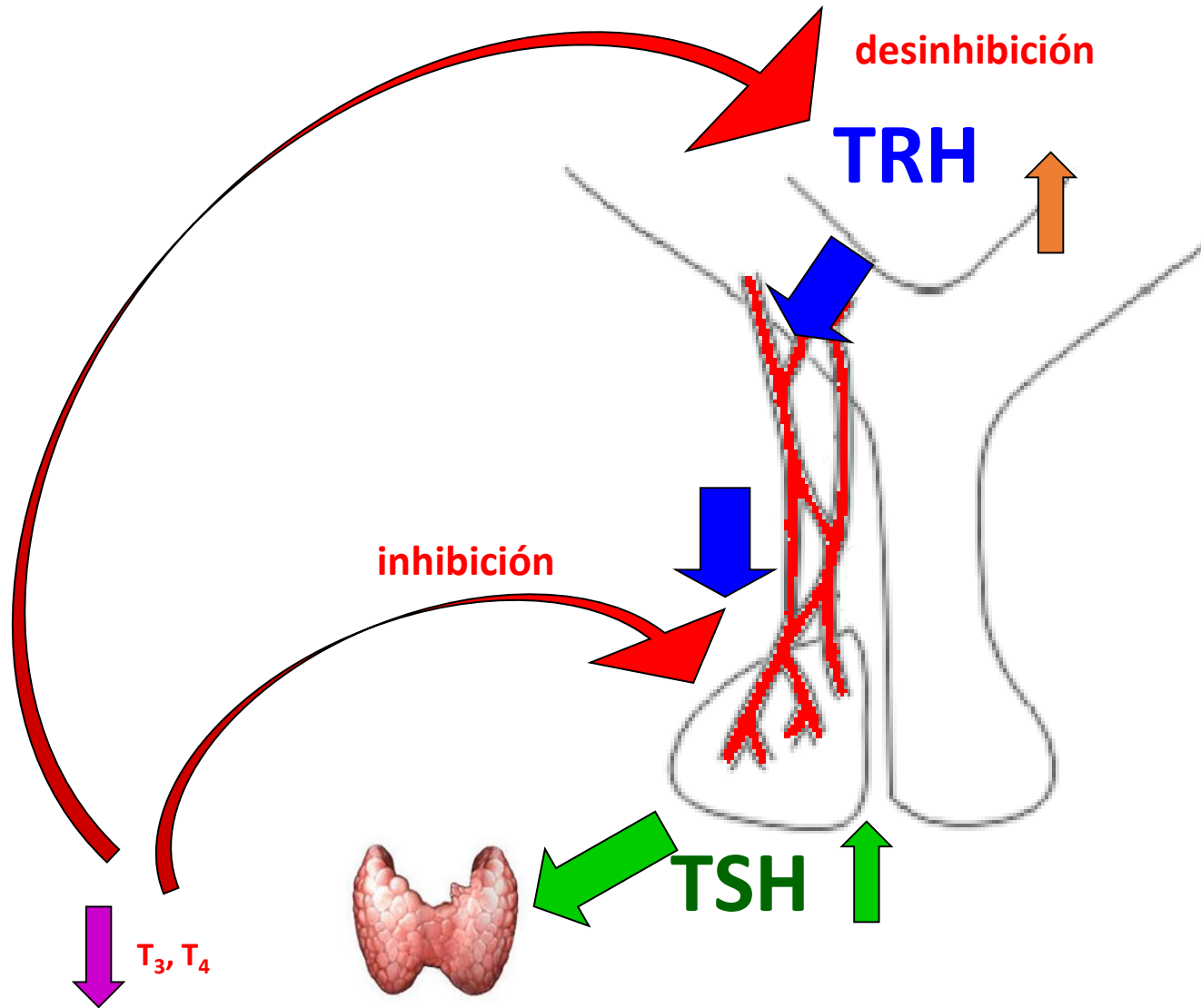
Medios de contraste iodados
amiodarona
etionamida,
IFN- α ,
IL-2.



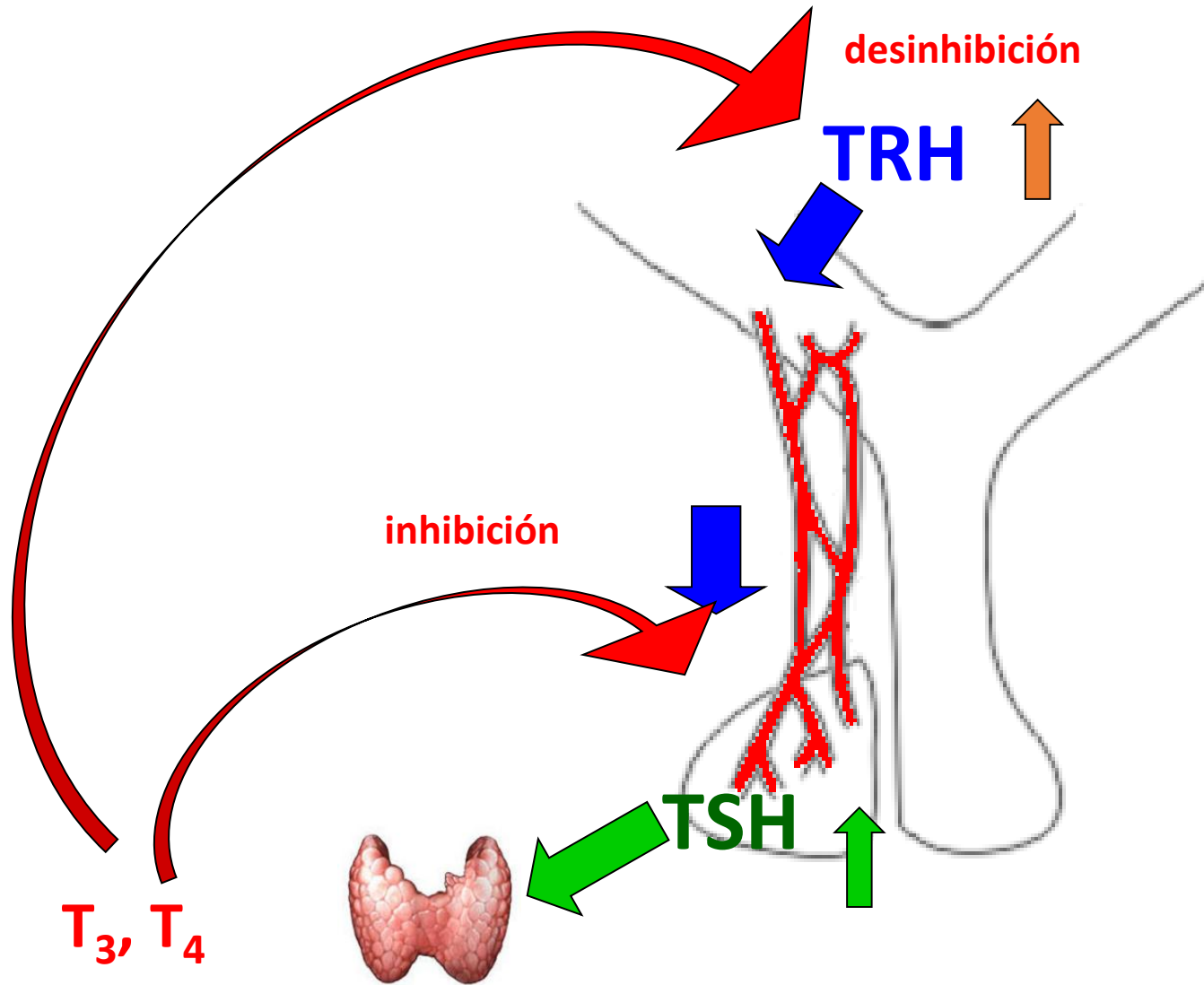
La falta de yodo disminuye la secreción de hormonas tiroideas



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:

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

Laboratorio

- Generalmente son eutiroideos y no requieren reemplazo hormonal.

TSH	T4	T3
normal	↑	↑

Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 595-615



Test de TRH

- Estímulo: TRH (TRH-ELEA o TRH Ferring) intravenoso en bolo en 2 minutos

- 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.

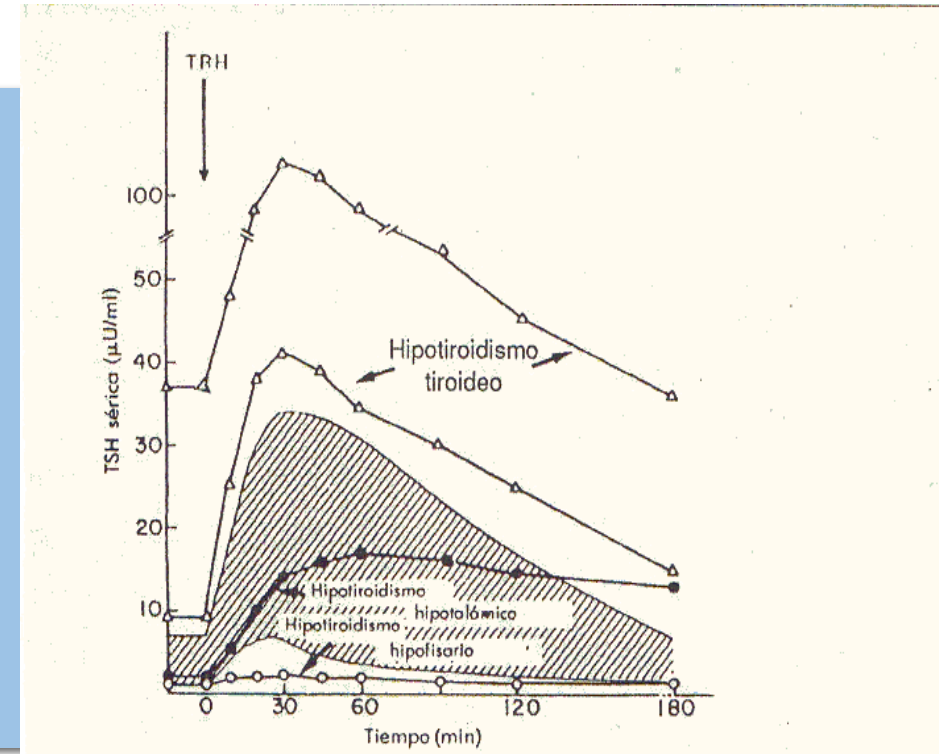
Test de TRH

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

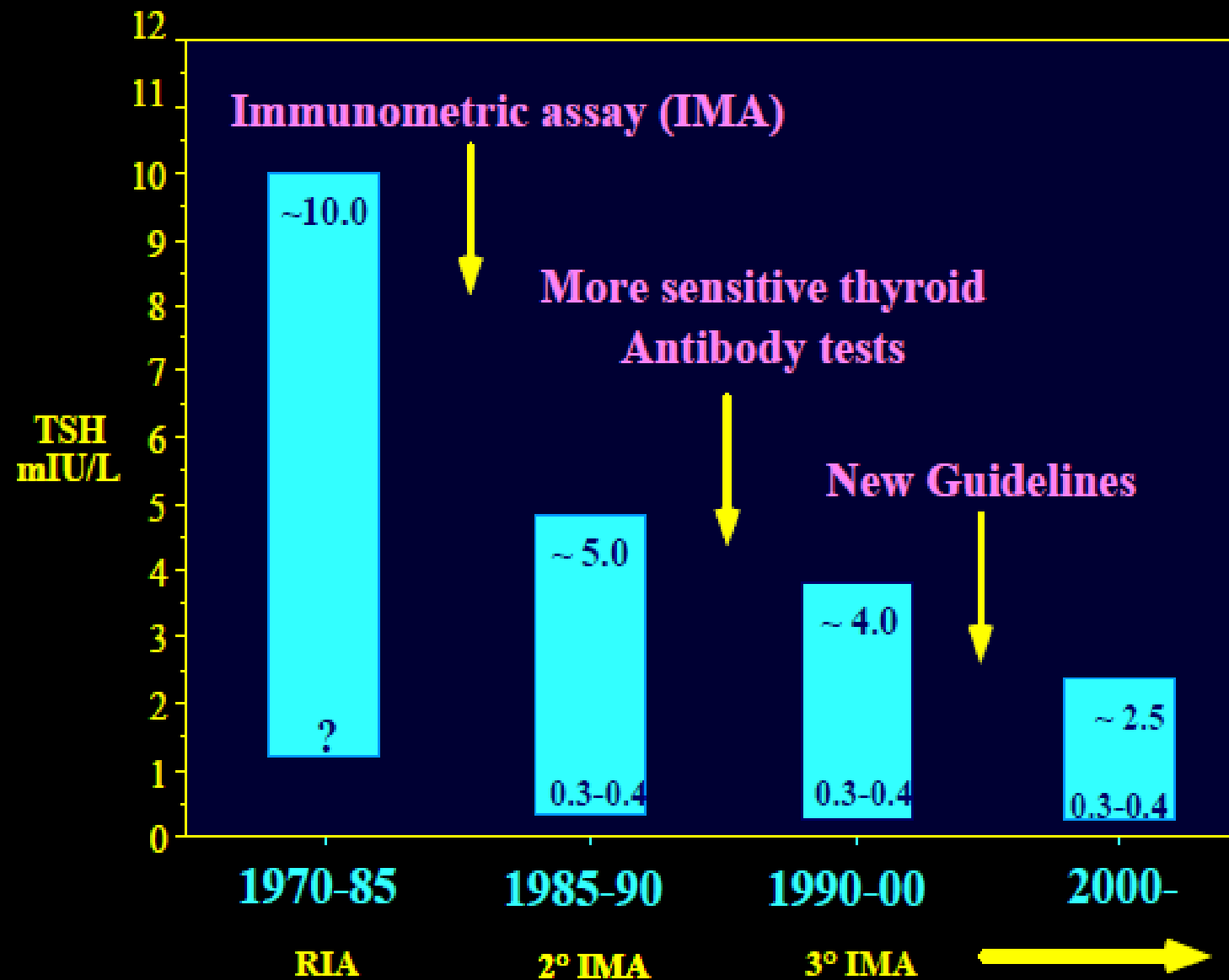
Neurolepticos

Metoclopramida

Anticonceptivos orales



TSH Reference Limits Over Three Decades



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.**

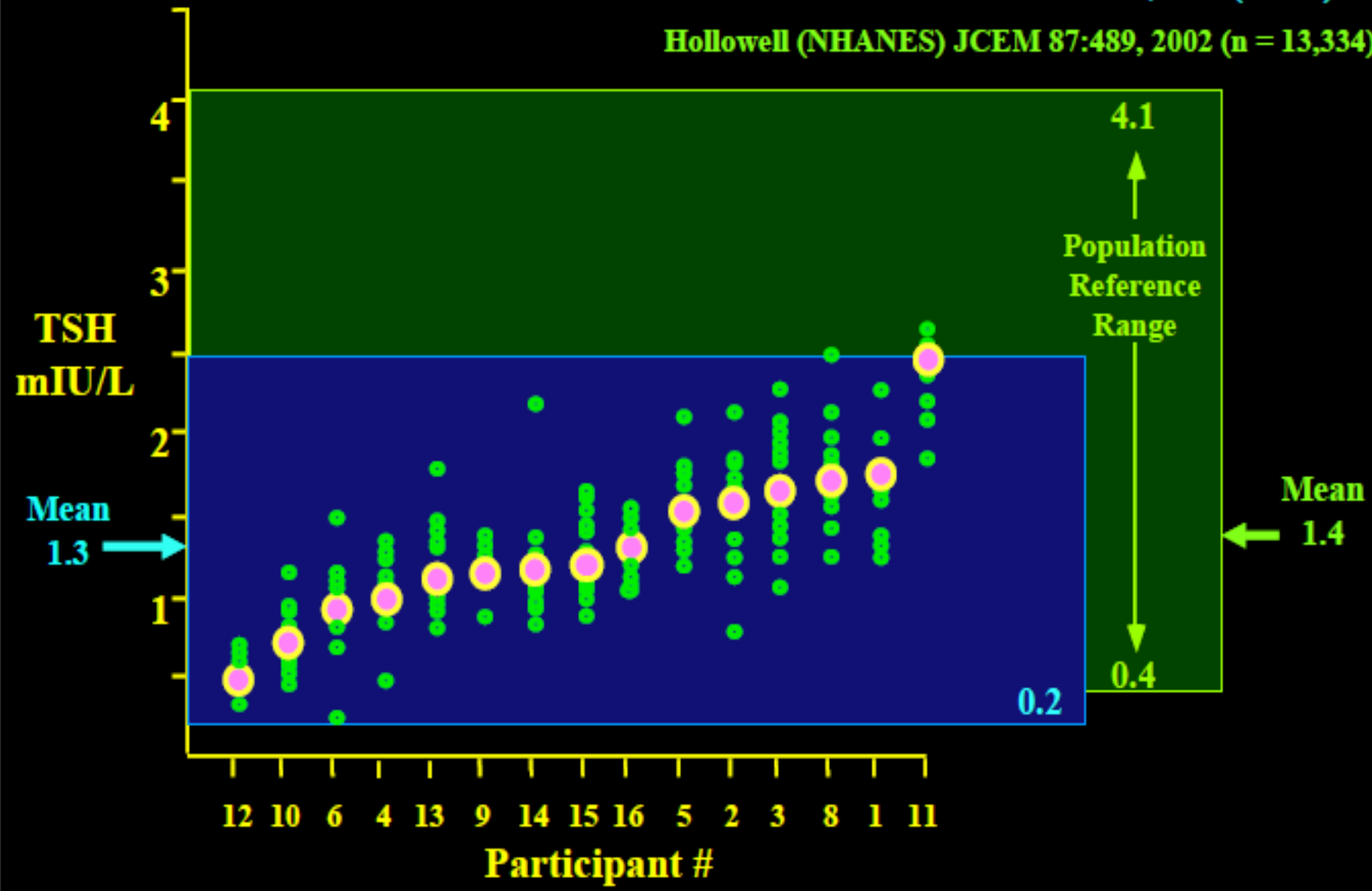
Thyroid 13:42, 2003 & www.nacb.org



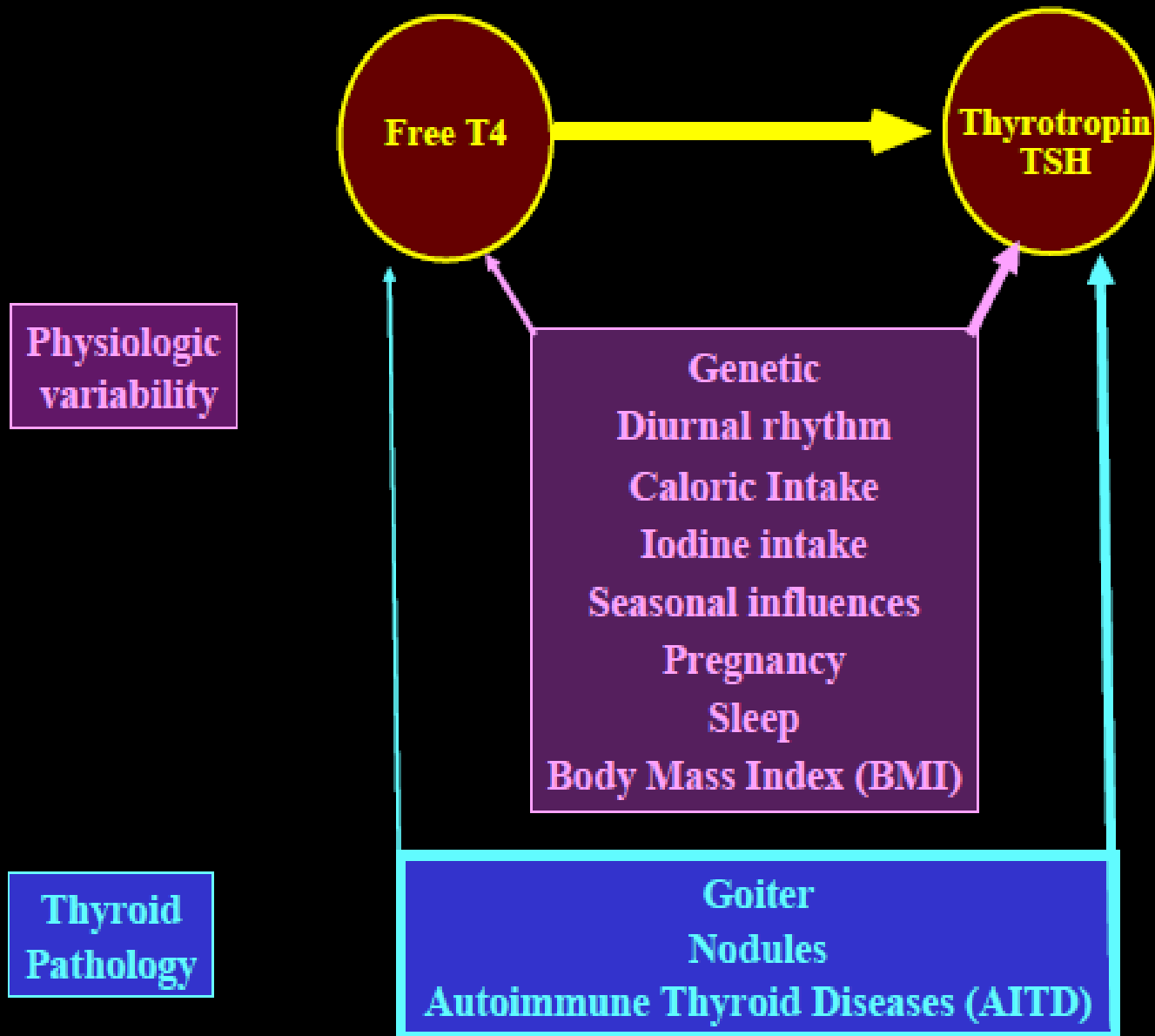
TSH Population Reference Range

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

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



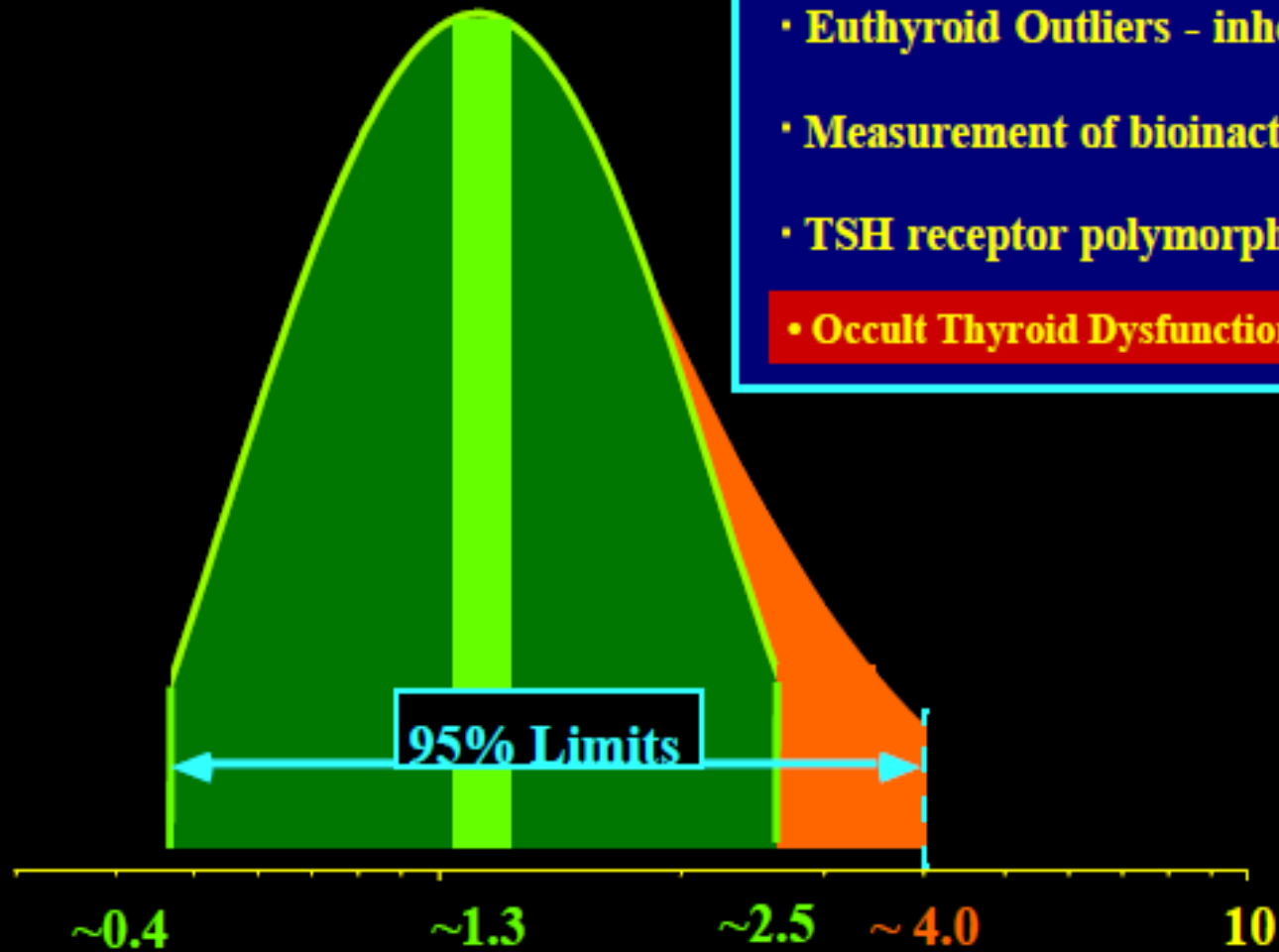
Pathophysiological Factors Widen the TSH Population Reference Range

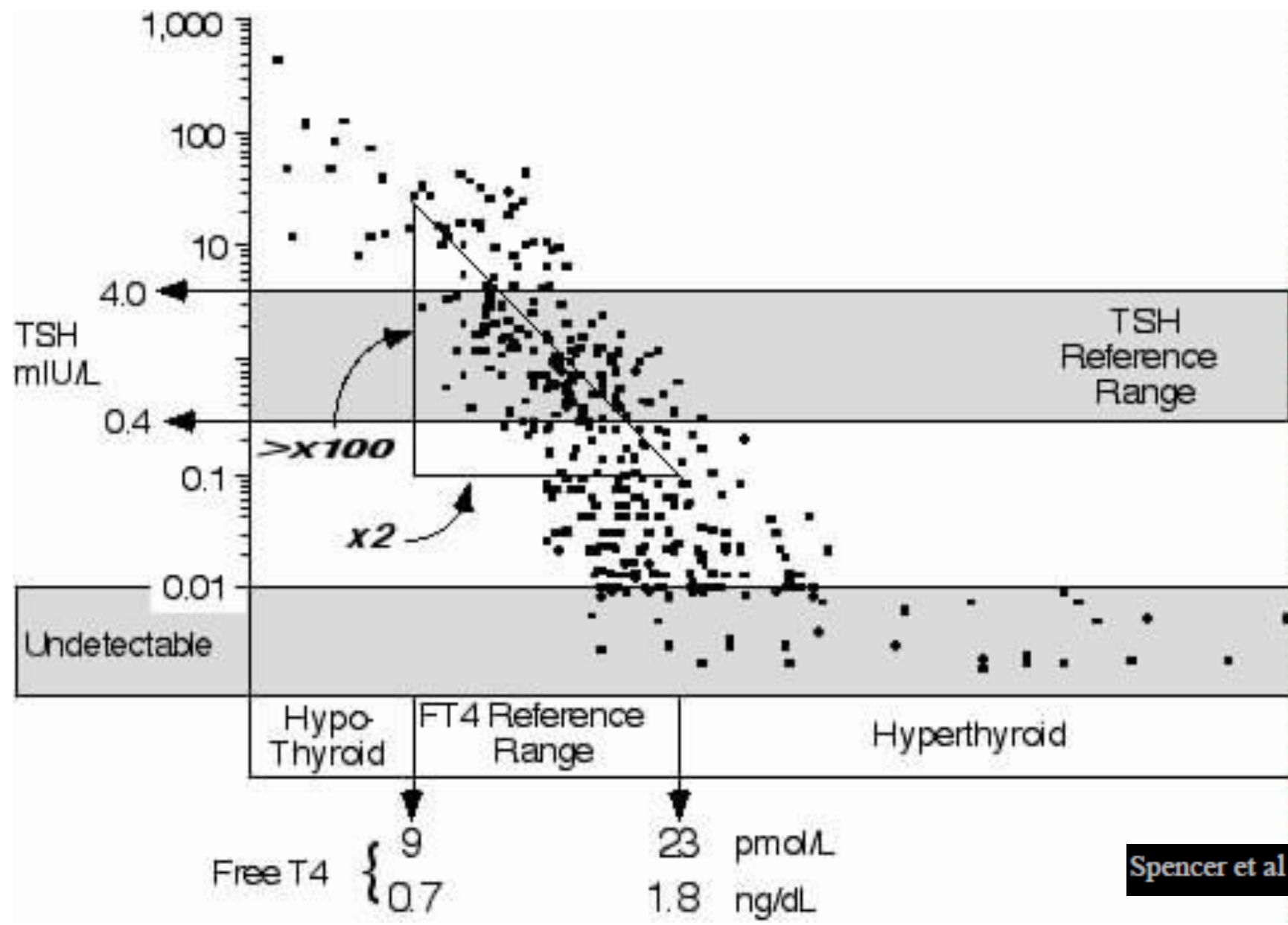


TSH Population Reference Range

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)

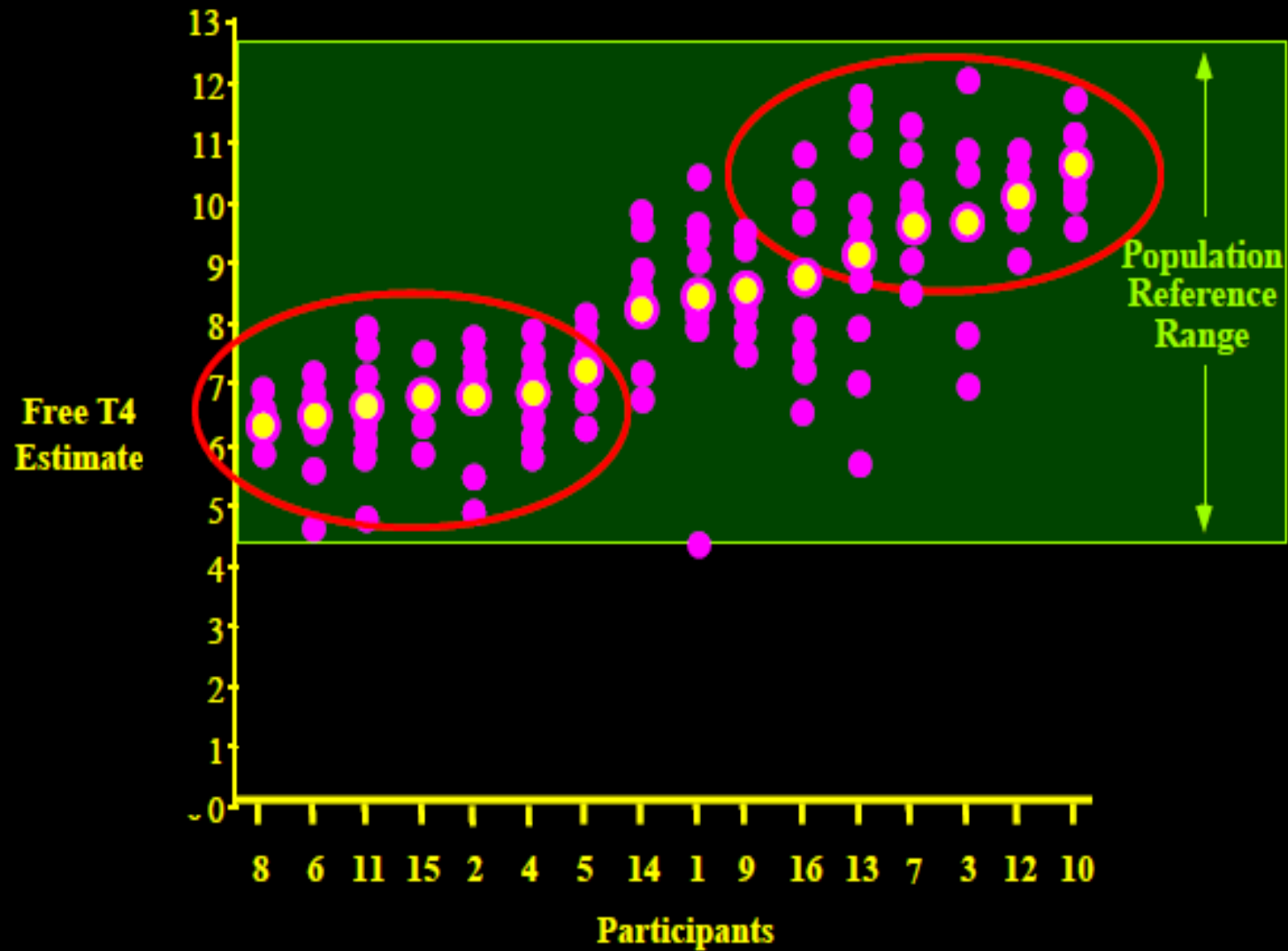




Spencer et al JCEM 70: 453, 1990



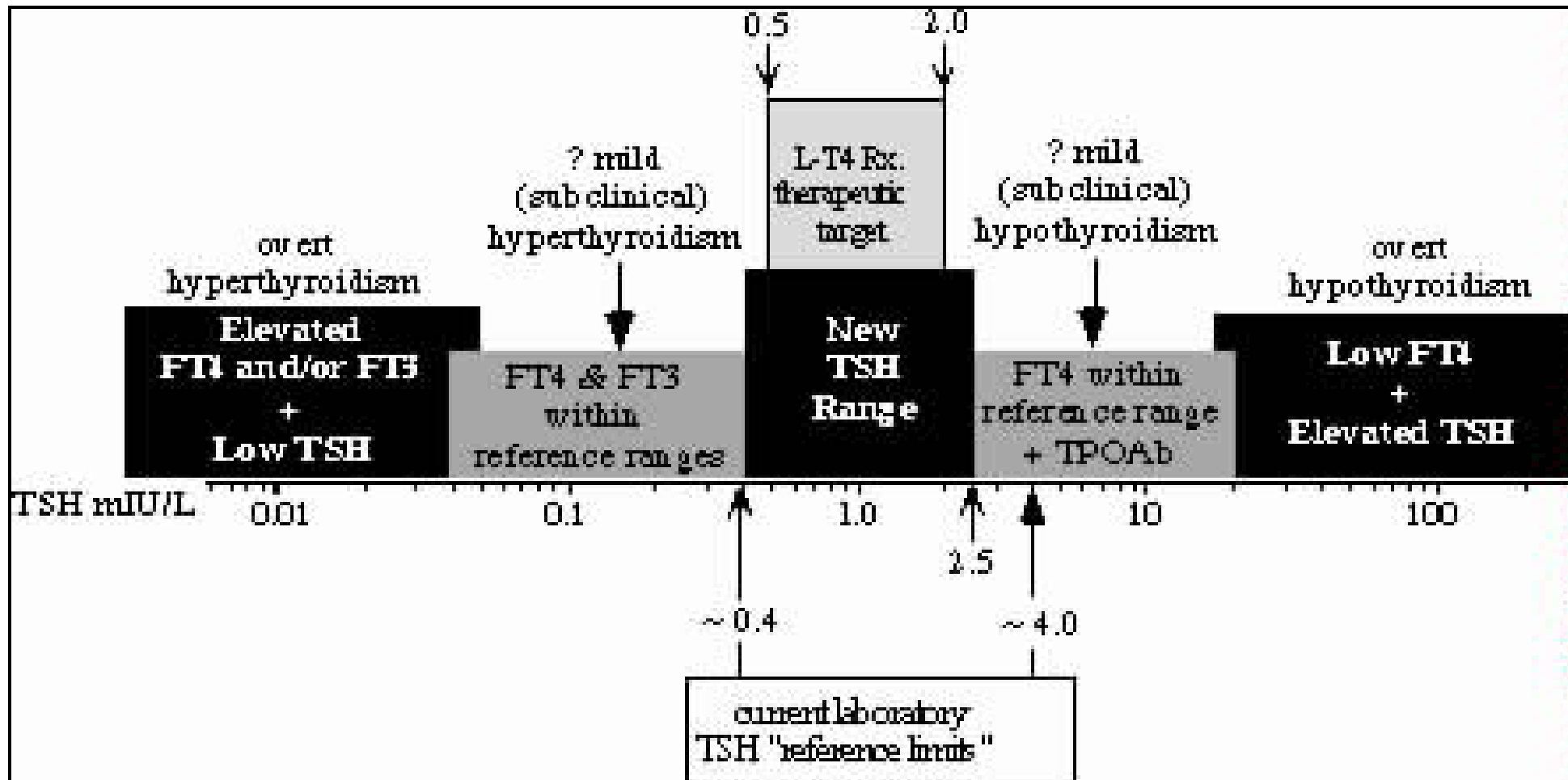
Individual FT4 Setpoints - Monthly Blood Draws x 1-Year



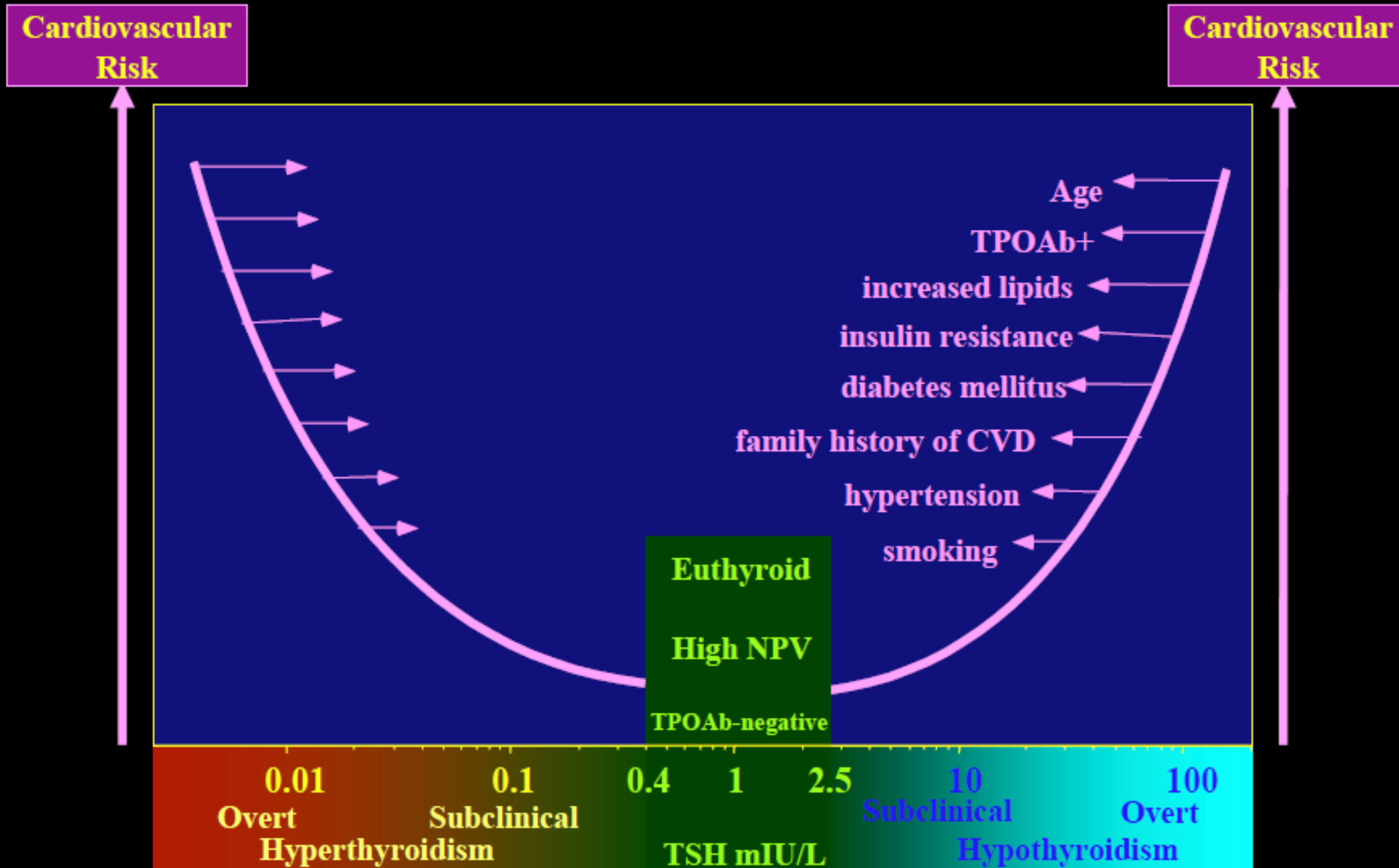
Andersen et al JCEM 87: 1068, 2002



RANGOS DE REFERENCIA DE TSH: NUEVOS CONCEPTOS



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



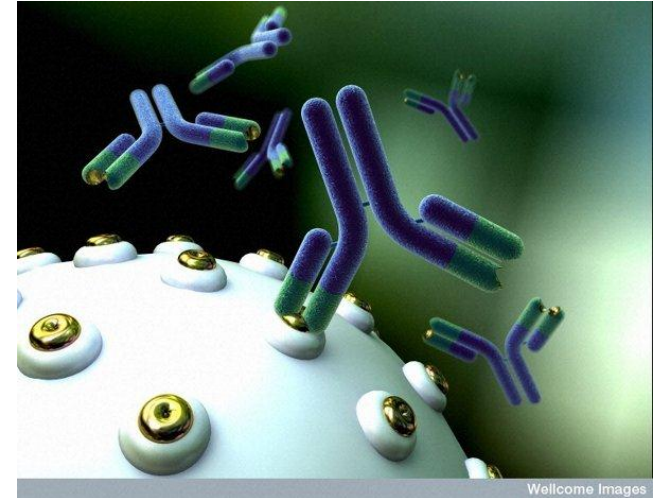
Age	TSH Child/ Adult Ratio	TSH Ranges mIU/L	FT4 Child/ Adult Ratio	FT4 Ranges pmol/L (ng/dL)
Midgestation Fetus	2.41	0.7-11	0.2	2-4 (0.15-0.34)
LBW cord serum	4.49	1.3-20	0.8	8-17 (0.64-1.4)
Term infants	4.28	1.3-19	1	10-22 (0.8-1.9)
3 days	3.66	1.1-17	2.3	22-49 (1.8-4.1)
10 weeks	2.13	0.6-10	1	9-21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



Anticuerpos antitiroideos

La ausencia de anticuerpos antitiroideos con TSH basal normal con prueba de TRH/TSH patológica orienta a la posibilidad de una disfunción tiroidea Subclínica. (30% de los pacientes)

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

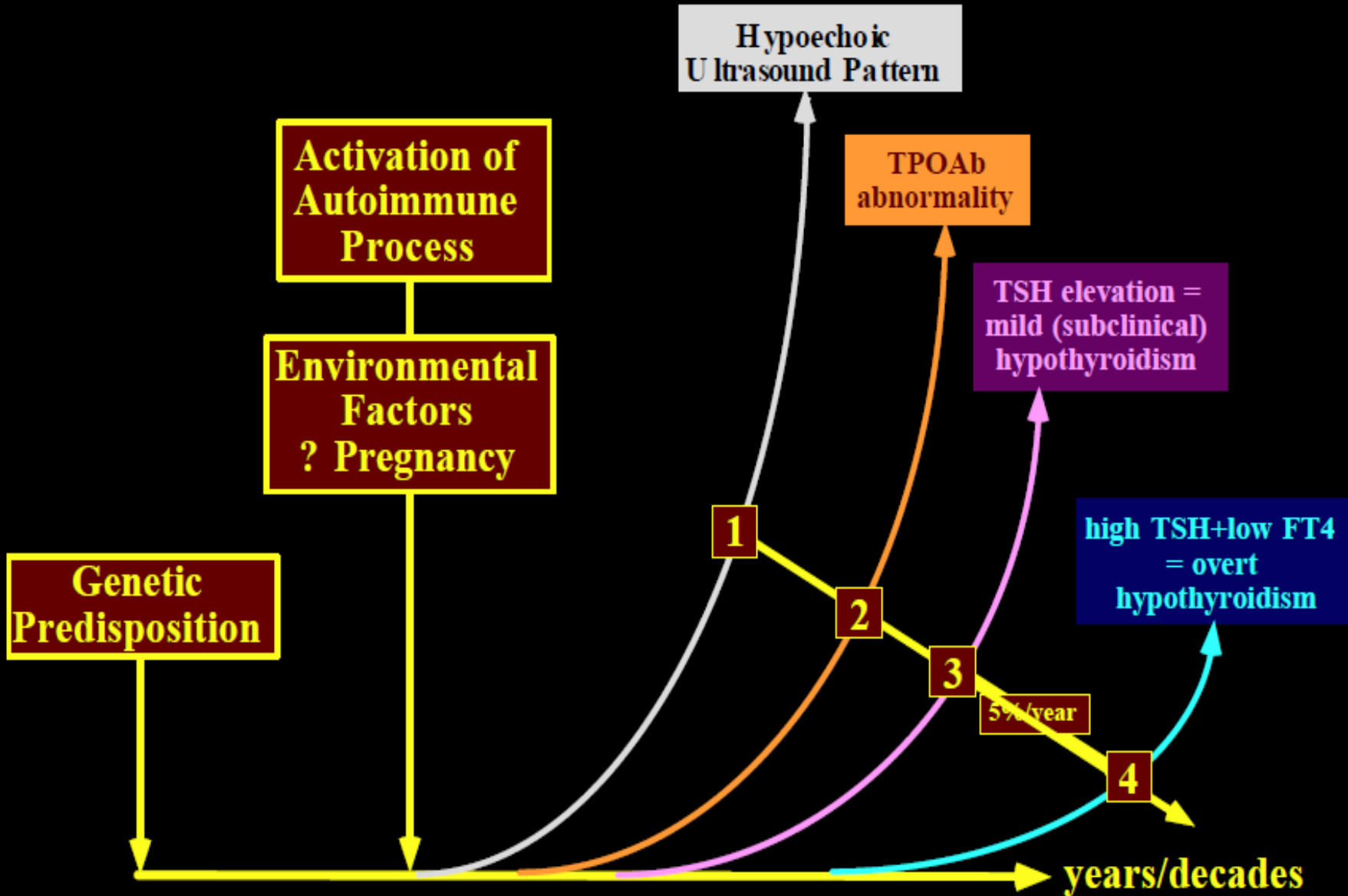
No están indicados para el diagnóstico de Enfermedad de Graves

Indicaciones

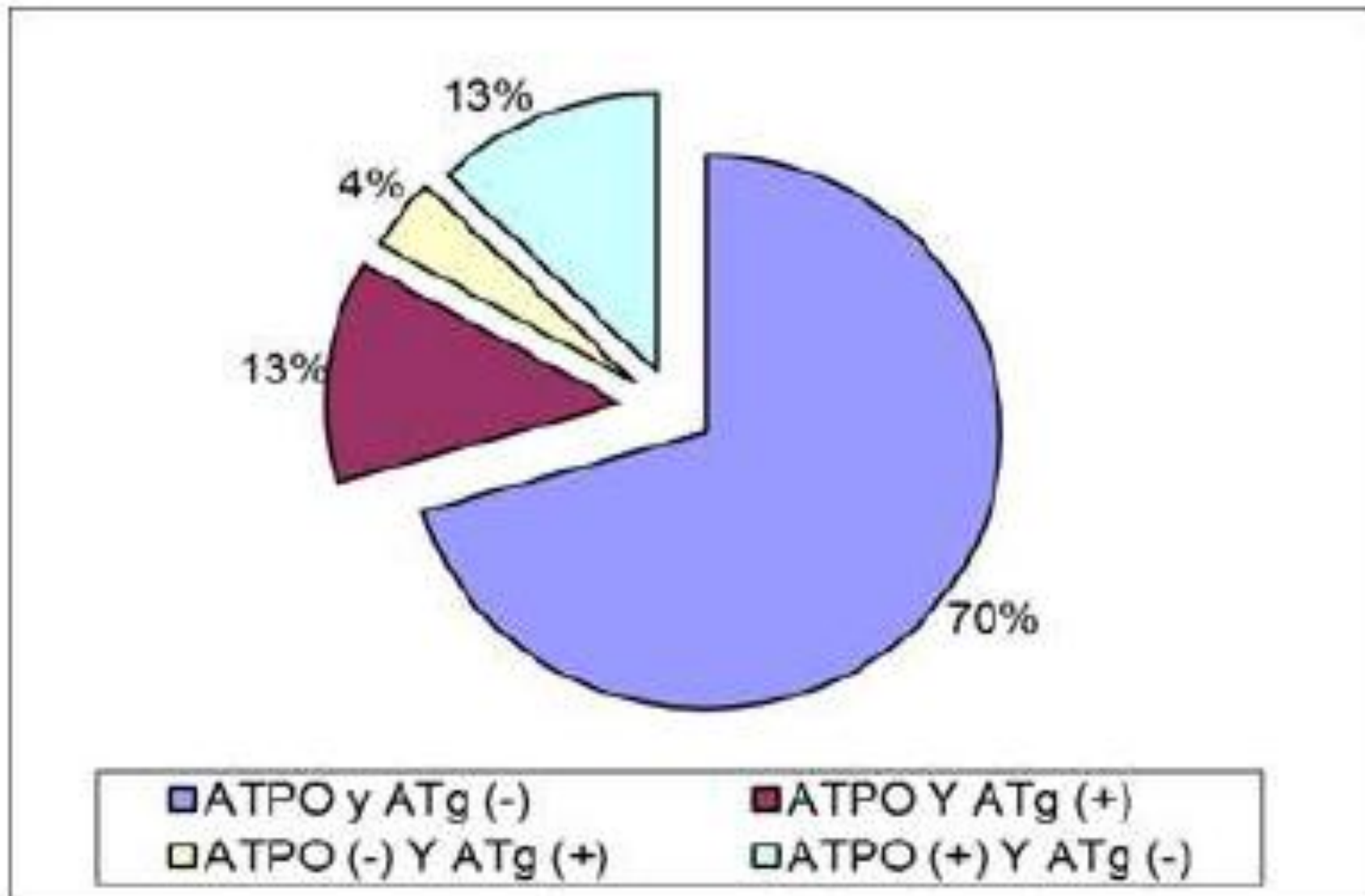
- Diagnóstico diferencial de exoftalmos
- Diagnóstico diferencial de mixedema pretibial
- Diagnóstico diferencial con bocio multinodular tóxico
- Sospecha de tirotoxicosis no autoinmune
- En mujeres con enfermedad de Graves y embarazo
- En tirotoxicosis neonatal



Developing Autoimmune Thyroid Dysfunction (Hashimoto's Thyroiditis)



4.5 mU/l and their prevalence at the Hospital Aeronáutico Córdoba



Test	TT4 nmol/L(µg/dL) 58-160/4.5-12.6	FT4 pmol/L(ng/dL) 9-23/0.7-1.8	TT3 nmol/L(ng/dL) 1.2-2.7/80-180	FT3 pmol/L(ng/L) 3.5-7.7/23-50	TSH mIU/L 0.4-4.0	Tg µg/L(ng/mL) 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
W	3.5	3.8	4.0	6.0	14.3	16.8
X	1.3	2.4	1.4	2.0	5.2	2.2
Y	7.0	7.7	7.9	11.9	28.6	33.6
Z	2.7	4.8	2.8	4.0	10.3	4.4

Table 5. Bias and Precision Targets for Thyroid Tests

W= Suggested percentage goal for maximum bias in diagnostic testing

X= Suggested percentage goal for maximum bias in monitoring an individual

Y= Suggested percentage goal for maximum imprecision in diagnostic testing

Z= Suggested percentage goal for maximum imprecision for monitoring an individual



Diagnóstico

Hipotiroidismo Primario

TSH	T4L	T3 total
↑	↓	↓

Medición de Acs α TPO

Hipotiroidismo Subclínico

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

Medición de Acs α TPO

Hipotiroidismo Central

TSH	T4L	T3 total
↓↔↑*	↓	↓

*TSH biológicamente inactiva

Pruebas de función hipotálamo-hipofisarias:

Adrenal, FSH, LH, GH...

+
IRM



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
↑	↑↑↑



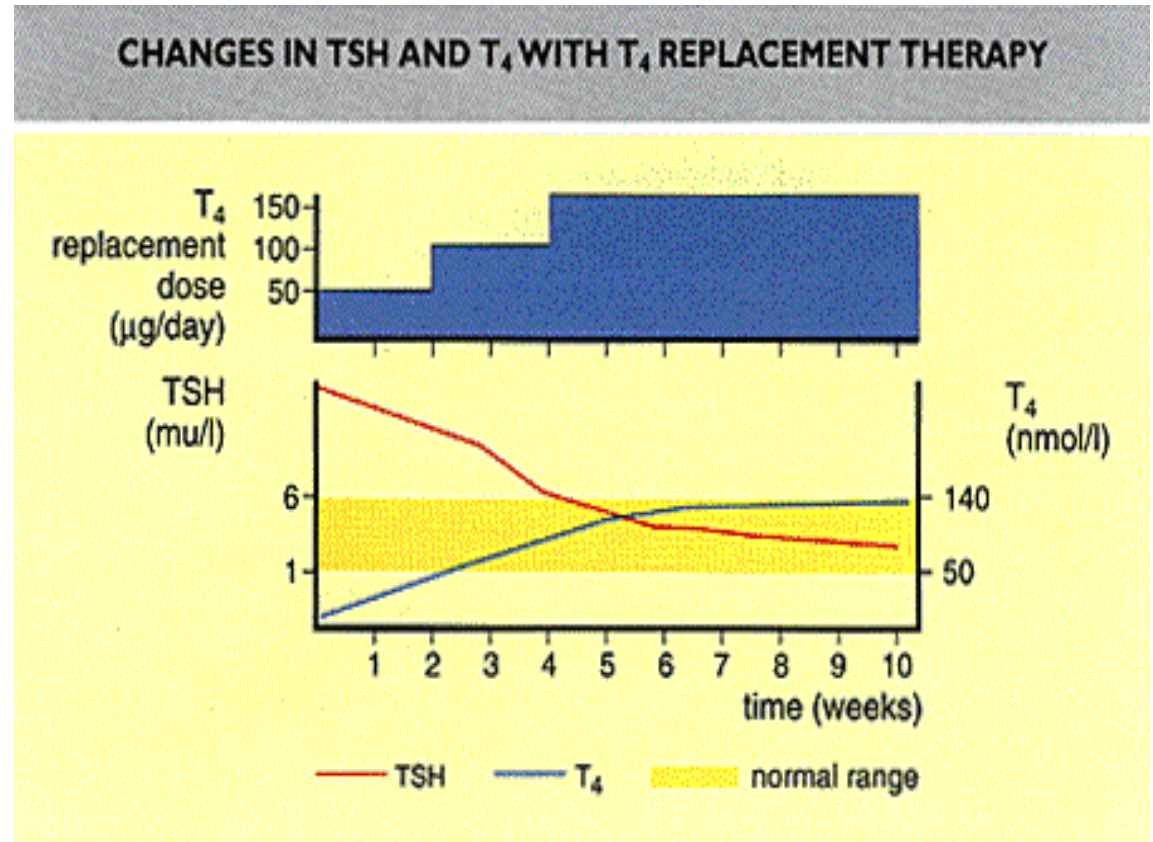
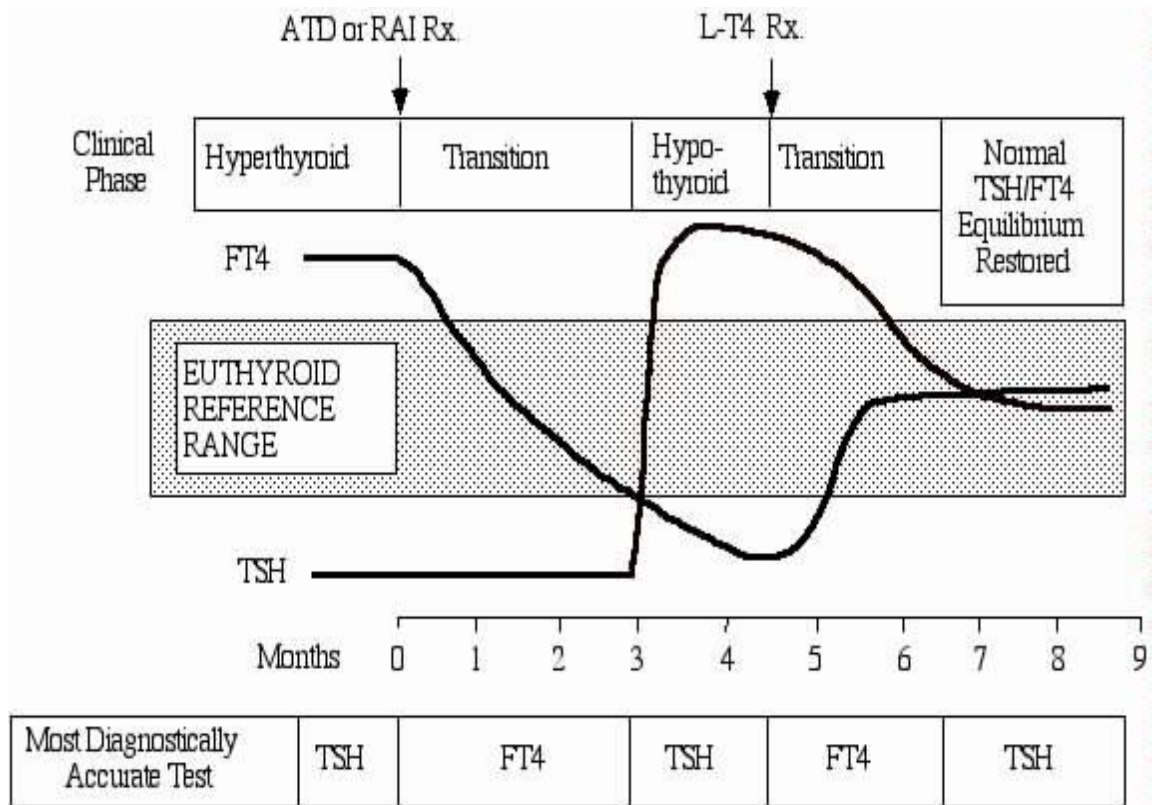


Fig 2. The lag in pituitary TSH reset during transition periods of unstable thyroid status following treatment for hyper- or hypothyroidism.

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	1. Hipotiroidismo leve (subclínico) no tratado 2. o tratado con dosis inadecuada de L-T4, o no adhesión al tratamiento	1. Determinar TPOAb. Confirmar TSH después de 6 semanas 2. Aumentar la dosis de L-T4. Aconsejar cumplimiento del tratamiento
	↓	N ↓ O ↓	1. Hipertiroidismo leve (subclínico) 2. Sobretratamiento con T3	1. ¿Bocio funcionante autónomo? 2. Determinar T3L para descartar tiroxicosis por T3
	N	↑	1. Común durante el tratamiento con L-T4 2. Alteraciones en las proteínas transportadoras (por ejemplo en la FDH) 3. Interferencia por anticuerpos (anticuerpo anti T4, HAMA o factor reumatoideo)	1. 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	↓	1. Fármacos que compiten con las proteínas transportadoras [ver Sección-3 B3 (c) vi] 2. Embarazo	1. Determinar la T4L mediante un método que use dilución mínima 2. Determinar la T4L con un método insensible a la albúmina. Usar rangos de referencia específicos para el método y para cada trimestre.
TSH	↑	N	1. Desequilibrio (primeras 6 a 8 semanas de trat. con L-T4 para el hipotiroidismo primario) 2. HAMA y otras interferencias	1. Controlar nuevamente la TSH antes de ajustar la dosis de L-T4. Una TSH alta persiste meses después del trat. para el hipotiroidismo severo 2. Controlar la TSH (nueva muestra) con un método alternativo
	↓	N	1. Desequilibrio (primeros 2 a 3 meses post trat. para el hipertiroidismo) 2. Medicamentos (por ejemplo glucocorticoides, dopamina)	1. 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 ↑	↑	1. Adenoma hipofisario secretante de TSH	1. Controlar la TSH (nueva muestra) con un método alternativo 2. Hacer prueba de TRH/TSH o prueba de supresión con L-T3 o L-T4 3. Medir sub unidad alfa de TSH 4. Realizar estudios de imágenes de la hipófisis
	N	↓	1. Hipotiroidismo central	Evaluar: 1. ¿bioactividad reducida de la TSH inmunorreactiva? 2. ¿otros signos de deficiencia hipofisaria? 3. ¿respuesta plana al TRH?



Cáncer de Tiroides



Laboratorio

- Cáncer Medular: Calcitonina
- En CDT 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)





Muchas gracias

cyene@cibic.com.ar