

Μέθοδοι και προκλήσεις στον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών

Καλή Γ. Μακέδου, Αναπλ. Καθηγήτρια
Ιατρικής Βιοχημείας-Κλινικής Βιοχημείας

Εισαγωγή

Ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών αποτελεί την πιο συχνή εργαστηριακή ενδοκρινολογική διερεύνηση, με πιο συχνούς τους προσδιορισμούς της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και της θυροξίνης (T₄), της τριιωδοθυρονίνης (T₃), ελεύθερης T₄ (FT₄) και ελεύθερης T₃ (FT₃). Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλά θέματα στην ερμηνεία και την αξιολογήσή τους, που προκύπτουν από την έλλειψη προτυποποίησης. Η American Thyroid Association (ATA), μαζί με το Centre for Disease and Control (CDC) και την International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) προσπαθούν να προτυποποιήσουν και να εναρμονίσουν όλες τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Ιστορικά δεδομένα: Ο προσδιορισμός και η κλινική αξιολόγηση των θυρεοειδικών ορμονών ξεκίνησε την δεκαετία του 1950 με την μέτρηση των επιπέδων του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου, που έμμεσα εκτιμούσε τη συγκέντρωση της ολικής T₄. Σύντομα έγινε αντιληπτό ότι διαταραχές στα επίπεδα των πρωτεϊνών που συνδέονται με τις θυρεοειδικές ορμόνες, κυρίως της πρωτεΐνης που συνδέει την T₄ (TBG), και οι οποίες είναι υπεύθυνες για την κατανομή των θυρεοειδικών ορμονών στους ιστούς, μπορούν να διαταράξουν τη σχέση ανάμεσα στις ολικές ορμόνες και στα ελεύθερα, βιολογικά δραστικά κλάσματά τους, καθιστώντας δύσκολη τη χρήση του προσδιορισμού της ολικής T₄ για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε καταστάσεις όπως, για παράδειγμα, η κύηση.

Την δεκαετία του 1960 άρχισε να προσδιορίζεται άμεσα η FT₄ με διάλυση ισορροπίας (equilibrium dialysis) ή με υπερδιήθηση (ultrafiltration), αλλά ήταν τεχνικές δύσκολες και δεν έδιναν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Την δεκαετία του 1980 άρχισε ο προσδιορισμός της FT₄ και της FT₃ με ανοσολογικές μεθόδους, με τη χρήση της χημειοφωταύγειας και όχι ραδιοϊσοτόπων. Υπήρχαν όμως πολλές διαφορές ανάμεσα στις τιμές των διαφόρων εργαστηρίων και αυτό δημιούργησε πολύ μεγάλο πρόβλημα στις κλινικές αποφάσεις και στον καθορισμό των τιμών αναφοράς.

Αναφορικά με την TSH, την δεκαετία του 1960 άρχισε ο ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός της TSH (1^{ης} γενιάς), χωρίς όμως καλή ευαισθησία στην διάκριση ανάμεσα στον ευθυρεοειδισμό και στην απλά κατασταλαμένη TSH, οπότε ήταν χρήσιμη μόνο στη διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού. Διαχρονικά, η ποιότητα της μεθόδου προσδιορισμού της TSH καθοριζόταν από την κλινική της ευαισθησία, να διακρίνει δηλαδή τον υπερθυρεοειδισμό από τον ευθυρεοειδισμό. Η πρώτη γενιάς μέθοδος υστερούσε σε ευαισθησία, οπότε καθιερώθηκε η δοκιμασία TRH, μέτρηση της TSH, δηλαδή, μετά τη χορήγηση εκλυτικής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH), για την διάκριση ανάμεσα στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και τον υπερθυρεοειδισμό.

Κατά την δεκαετία του 1980, η δοκιμασία TRH παροπλίστηκε αφού υιοθετήθηκε ο ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός (IRMA) 2^{ης} γενιάς, και αργότερα ο ανοσομετρικός προσδιορισμός (ICMA) με χημειοφωταύγεια, και αυξήθηκε η λειτουργική ευαισθησία κατά 100 φορές (από 1,0 mIU/L σε 0,01 mIU/L). Από το 2000, η αυτοματοποιημένη IMA 3^{ης} γενιάς έχει σήμερα επικρατήσει παγκοσμίως, και μπορεί να ταυτοποιήσει όλες τις διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, από τον υπερθυρεοειδισμό μέχρι τον υποθυρεοειδισμό. Παρόλα αυτά υπάρχει ακόμη η αδυναμία να διακρίνει την TSH που εκκρίνεται κατά τον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό από τις βιολογικά αδρανείς ισομορφές της TSH που εκκρίνονται στον κεντρικό υποθυρεοειδισμό.

Πέρα από αυτές τις μεθόδους που ευρέως χρησιμοποιούνται υπάρχουν και άλλες δύο κατηγορίες: η ανοσοχρωματογραφική, ημιοσοτική point-of-care μέθοδος, που αναπτύχθηκε την δεκαετία του 1990 για την διάγνωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού, και οι μέθοδοι βασισμένες στην φασματομετρία μάζας. Οι τελευταίες αναπτύχθηκαν ως μέθοδοι αναφοράς για την προτυποποίηση των λοιπών μεθόδων ρουτίνας και για την επιβεβαίωση-διερεύνηση παράξενων αποτελεσμάτων στα εξειδικευμένα κέντρα. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρειάζεται ακόμη τεκμηρίωση η χρήση των μεθόδων φασματομετρία μάζας στην κλινική διαγνωστική.

Προσδιορισμός της TSH: Η διάγνωση της θυρεοειδικής νόσου μπορεί εύκολα να τεθεί από τον προσδιορισμό της TSH, που είναι οικονομικός και με καλή ευαισθησία και ειδικότητα. Εξαιτίας της λογαριθμικής σχέσης που έχει η TSH με τα επίπεδα της FT₄, οι αποκλίσεις των τιμών της TSH από τις τιμές αναφοράς την καθιστούν κατάλληλη εξέταση πρώτης γραμμής για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποια σημεία που πρέπει να συνυπολογιστούν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Στα νεογνά, κατά τον πρώτο μήνα της ζωής τους είναι δύσκολη η ερμηνεία του αποτελέσματος, γιατί υπάρχει η αιχμή έκκρισης της TSH μετά τη γέννηση και επίπεδα μέχρι 20mIU/L δεν χρήζουν αντιμετώπισης. Κατά αναλογία, και στους ηλικιωμένους το ανώτερο όριο των τιμών αναφοράς αυξάνεται με την ηλικία, όπως φάνηκε από την μελέτη NHANES III, και αυτό πρέπει να φαίνεται στα αποτελέσματα των εργαστηρίων για να γίνεται πιο σωστή κλινική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, η θυρεοειδική λειτουργία επηρεάζεται και από παράγοντες διατροφικούς, περιβαλλοντικούς, γεωγραφικούς, γενετικούς και παθοφυσιολογικούς ενδογενείς και εξωγενείς, όπως η πρόσληψη ιωδίου, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της. Κατά την έναρξη της κύησης επηρεάζονται τα επίπεδα της TSH λόγω των υψηλών επιπέδων της β-χοριακής γοναδοτροπίνης που αποτελεί ασθενή διεγέρτη του υποδοχέα της TSH, λόγω της δομικής τους ομολογίας. Για το λόγο αυτό, μιμείται τη δράση της TSH, απελευθερώνεται η T₄ και η TSH καταστέλλεται ανάλογα. Κατά την κύηση είναι διαφορετικά και τα όρια των τιμών αναφοράς ανάλογα με το τρίμηνο, τον αριθμό των κυημάτων, την γεωγραφική εντόπιση και την μέθοδο που χρησιμοποιείται. Τα επίπεδά της είναι χαμηλότερα στο πρώτο τρίμηνο, σε δίδυμη κύηση, σε Αφρικανές και Ασιάτισσες και σε γυναίκες με ελλιπή πρόσληψη ιωδίου.

Προσδιορισμός θυρεοειδικών ορμονών: Όταν τα επίπεδα της TSH βρίσκονται εκτός ορίων χρειάζεται ο προσδιορισμός της T₄, και σε κάποιες περιπτώσεις της T₃, για την κλινική ταξινόμηση της θυρεοειδικής νόσου σε έκδηλο ή υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Στην κύηση, σε περιπτώσεις με συνοδό νόσημα και στην έναρξη της θεραπείας του υπο- και του υπερθυρεοειδισμού χρειάζεται επίσης να προσδιορίζονται οι θυρεοειδικές ορμόνες, αφού η απάντηση του άξονα υπόφυσης-θυρεοειδούς μπορεί να καθυστερεί κάτω από τις συνθήκες αυτές.

Η T₄ είναι η ορμόνη που κυρίως προσδιορίζεται, αφού απελευθερώνεται σε αφθονία από τον αδένα (T₄:T₃ περίπου 10:1). Η T₃ παράγεται κυρίως από την μετατροπή της T₄ σε T₃ σε ιστούς άλλους από τον θυρεοειδή αδένα, και τα επίπεδά της επηρεάζονται από παθολογικές καταστάσεις που αφορούν τους ιστούς αυτούς. Ο προσδιορισμός τους γίνεται με ανταγωνιστικές μεθόδους χημειοφωταύγειας.

Τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης TBG, αλλά και ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής επηρεάζουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Για τον λόγο αυτό έχει διατυπωθεί η *υπόθεση των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών*, σύμφωνα με την οποία τα ελεύθερα κλάσματα φαίνεται να αποτελούν καλύτερο δείκτη της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών αφού αποτελούν τα δραστικά κλάσματα. Έτσι, συστήνεται διεθνώς να προτιμάται ο προσδιορισμός της FT₄ από την ολική T₄, παρόλο που αποτελεί μόλις το 0,03% αυτής. Οι μεταβολίτες της T₄, όπως η 3-μονοιωδοθυρονίνη, η 3,5-διιωδοθυρονίνη, κ.α

μπορούν να προσδιοριστούν με μεθόδους φασματομετρίας μάζας, αλλά δεν έχουν ακόμη κλινική εφαρμογή.

Η μέτρηση της FT3 υπερτερεί, όπως και με την FT4, εκείνης της ολικής T3. Τα επίπεδα της T3, όμως, είναι χαμηλότερα εκείνων της T4 και έτσι η συγγένειά της με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες είναι χαμηλότερη της T4. Για το λόγο αυτό ο ανοσολογικός προσδιορισμός της FT3 επηρεάζεται πιο εύκολα από παρεμβολές από ελεύθερα λιπαρά οξέα ή φάρμακα, που ελαττώνουν την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της μεθόδου σε σχέση με τον προσδιορισμό της FT4. Τα επίπεδα της FT3 συχνά είναι φυσιολογικά στον υποθυρεοειδισμό, γι αυτό και δεν έχει κλινική σημασία ο προσδιορισμός της σε υποψία αυτής της κλινικής οντότητας. Στον υπερθυρεοειδισμό, όμως, τα επίπεδα της T3 αυξάνονται πριν την αύξηση εκείνων της T4 και ο προσδιορισμός τους προτιμάται σε ασθενείς με κατασταλαμμένη TSH. Συνοδά νοσήματα μπορεί να επηρεάζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων μετατροπής της T4 σε T3 οδηγώντας σε χαμηλές συγκεντρώσεις T3. Έτσι, επίπεδα T3 κάτω από το κατώτερο όριο των τιμών αναφοράς είναι ενδεικτικά εξωθυρεοειδικής νόσου και έχουν μικρή κλινική αξία. Συνεπώς, η χρησιμότητά της περιορίζεται στις περιπτώσεις με χαμηλά επίπεδα TSH και συνυπάρχουσες συστηματική ή άλλη νόσο.

Η ανάστροφη T3 (rT3) είναι ένας ανενεργός μεταβολίτης της T4, που αυξάνεται όταν ελαττώνονται τα επίπεδα της T3 κατά την εξωθυρεοειδική νόσο και μπορεί να φανεί χρήσιμος ο προσδιορισμός της μόνο στον κεντρικό υποθυρεοειδισμό. Παρόλα αυτά, ο προσδιορισμός της T3 είναι πιο φθηνός και πρακτικά πιο εύκολος σε αυτές τις περιπτώσεις, δεδομένου ότι ο προσδιορισμός της rT3 δεν είναι ευρέως διαθέσιμος. Συνεπώς, η rT3 αξίζει να προσδιορίζεται μόνο σε σπάνιες καταστάσεις, όπως στο σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου και σε σπάνια γενετικά θυρεοειδικά σύνδρομα.

Αναλυτικά σφάλματα στον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών

Δύο τύποι αναλυτικών σφαλμάτων μπορούν να επηρεάσουν την μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών: 1) συστηματικά σφάλματα και 2) τυχαία σφάλματα, ενώ τα δύο μαζί αποτελούν το συνολικό σφάλμα. Τα σφάλματα μπορούν να δώσουν λανθασμένα αποτελέσματα, που με τη σειρά τους θα οδηγήσουν σε λανθασμένη σταδιοποίηση και λήψη κλινικών αποφάσεων. Για την πρόληψη ανακριβών προσδιορισμών έχουν οριστεί κάποια κριτήρια αναλυτικής επίδοσης (ΚΑΕ) που στοχεύουν στην προάσπιση της επίδοσης των μεθόδων. Τα κριτήρια αυτά μπορούν να προκύψουν από την εκτίμηση και την σύγκριση των διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων ή από τη σύγκριση των μεθόδων με τα δεδομένα προγραμμάτων ελέγχου ικανότητας. Γενικά, οι μέθοδοι που προσδιορίζουν την TSH και την FT4 παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές και αυτό εμποδίζει την υιοθέτηση διεθνώς κοινών τιμών αναφοράς.

Η TSH και η FT4 έχουν λογαριθμική γραμμική σχέση που αντανακλά την μεταβλητότητα τόσο στο ίδιο το άτομο (πχ από μήνα σε μήνα) όσο και μεταξύ υγιών ατόμων. Η κληρονομικότητα ευθύνεται για 30-65% της μεταβλητότητας των TSH, FT4 και FT3. Ο καθορισμός των τιμών αναφοράς με πληθυσμιακά κριτήρια δεν βοηθά στην παρακολούθηση της θεραπείας ενός συγκεκριμένου ασθενή, αλλά χρειάζεται πιο εξατομικευμένη αξιολόγηση.

Για να είναι αξιόπιστα τα αποτελέσματα των προσδιορισμών των θυρεοειδικών ορμονών πρέπει να υπάρχει προσαρμογή των μεθόδων των διαφόρων εργαστηρίων με τις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες για εναρμόνιση ISO 17511:2020. Τα αποτελέσματα πρέπει να είναι συγκρίσιμα ως προς τον χρόνο και τον τόπο, ανεξάρτητα από την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Το 2017, η Committee of Standardization of Thyroid Function Tests της International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC C-STFT) έλεγξε τις 13 από τις 15 κατασκευάστριες εταιρείες αντιδραστηρίων. Διαπίστωσε, ότι ανάλογα με την μέθοδο, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν μέχρι και 50% για την FT4 και την TSH. Για τον λόγο αυτό, η C-STFT πρότεινε την προτυποποίηση των μεθόδων της FT4 και την εναρμόνιση των μεθόδων της TSH με μετρήσεις αναφοράς συστημάτων που υιοθετήθηκαν

σύμφωνα με το ISO 17511. Η μελέτη της C-STFT έδειξε ότι η προτυποποίηση/εναρμόνιση μπορεί να μειώσει τις διαφορές ανάμεσα στους διάφορους κατασκευαστές. Αλλά και ο ποιοτικός έλεγχος των μεθόδων δεν είναι εύκολος, γιατί οι εμπορικά διαθέσιμοι οροί ελέγχου (controls) σπάνια προσομοιάζουν κλινικά δείγματα, όπως την διαφορετικά γλυκοσυλιωμένη TSH των υποθυρεοειδικών ασθενών, ή την FT4 ασθενών με μη-θυρεοειδική νόσο ή δυσλιπιδαιμία ή νεφρική νόσο.

Από εκείνον την μελέτη του 2017 και μέχρι σήμερα τα δεδομένα για την ακρίβεια και την ποιότητα των προσδιορισμών TSH και FT4 είναι πολύ περιορισμένα. Επιπλέον, υπάρχουν μέθοδοι που χρησιμοποιούν μονάδες που δεν είναι του SI (ng/dL) αντί για SI (mol/L), που είναι το σωστό, με αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων, ειδικά αν οι συγκεντρώσεις της T4 συγκρίνονται με εκείνες της T3.

Προκλήσεις που αφορούν την γλυκοπρωτεϊνική φύση της TSH: Η γλυκοσυλίωση της TSH επηρεάζει τη βιολογική της δραστηριότητα. Οι τρέχουσες ανοσολογικές μέθοδοι δεν επηρεάζονται πολύ από τις μεταβολές στη γλυκοσυλίωση της TSH, που συμβαίνουν κατά την υποφυσιακής αιτιολογίας θυρεοειδική νόσο. Παρόλα αυτά, επειδή μπορεί τα διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα να μην αναγνωρίζουν όλες τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της TSH, προκύπτουν διαφορές στα αποτελέσματα των διαφόρων μεθόδων. Για το λόγο αυτό η C-STFT ανέπτυξε σύστημα ορών αναφοράς για βαθμονόμηση. Οι δότες για την δημιουργία αυτών των ορών πάσχουν από διάφορα υποκείμενα νοσήματα, με ποικιλία ισομορφών TSH. Οι μέθοδοι που βασίζονται στην φασματογραφία μάζας μπορούν να διακρίνουν τις διάφορες ισομορφές της TSH, αλλά δεν έχουν ακόμη εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Προκλήσεις που αφορούν τον προσδιορισμό των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών: ο προσδιορισμός των ελεύθερων κλασμάτων των θυρεοειδικών ορμονών είναι μια πρόκληση, αφού κυκλοφορούν σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Δύο μεθοδολογίες επικρατούν. Η μια διαχωρίζει την T4 ή T3 από τη δεσμευτική πρωτεΐνη με διύλιση ή υπερφιλτράρισμα (άμεσες μέθοδοι) Η μέθοδος αυτή είναι διαθέσιμη μόνο σε εργαστήρια αναφοράς, λόγω της πολυπλοκότητάς της. Καμία από τις παρούσες διαθέσιμες μεθόδους δεν μετρά την πραγματική FT4 ή FT3, αφού η συγκέντρωσή τους είναι πολύ μικρή, παρουσιάζουν μεταξύ τους μεγάλες αποκλίσεις και δεν είναι αξιόπιστες σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών, όπως η κύηση ή η κακή θρέψη. Η μέτρηση της FT3 παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερη μεταβλητότητα από την FT4.

Η δεύτερη κατηγορία μεθόδων (έμμεσες) στηρίζεται στην παραδοχή ότι η ισορροπία ανάμεσα στην ελεύθερη και τη συνδεδεμένη ορμόνη διατηρείται κατά την ανάλυση, ώστε η συγκέντρωση του ελεύθερου κλάσματος να εκτιμάται χωρίς να γίνεται διαχωρισμός της ορμόνης από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες.

Οι ανοσολογικές τεχνικές για τον προσδιορισμό των ελεύθερων κλασμάτων των θυρεοειδικών ορμονών είναι αυτοματοποιημένες σε υψηλής τεχνολογίας αναλυτές. Οι έμμεσες μέθοδοι είναι οι πιο αξιόπιστες, παρόλο που υπόκεινται σε παρεμβολές από διάφορους άλλους συνδέτες ή γενετικές παραλλαγές των τριών κύριων πρωτεϊνών σύνδεσης των ορμονών (TBG, τρανσθυρετίνη, αλβουμίνη). Είναι απαραίτητες, επιπλέον, τιμές αναφοράς για κάθε μέθοδο ξεχωριστά. Οι άμεσες μέθοδοι μέτρησης της FT4 συστήνονται (α) όταν τα αποτελέσματα των ανοσοτεχνικών δεν συνάδουν με εκείνα της TSH ή την κλινική εικόνα, (β) σε ασθενείς με γνωστές γενετικές ανωμαλίες των πρωτεϊνών σύνδεσης, και (γ) άλλες περιπτώσεις πιθανών παρεμβολών κατά τη μέτρηση, όπως παρουσία αντι-T4 αντισωμάτων, παρουσία ετερόφιλων αντισωμάτων, κ.α.

Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για τον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών είναι ολικό αίμα, ορός ή πλάσμα μετά από φλεβοκέντηση. Ο προσδιορισμός σε ξηρή σταγόνα τριχοειδικού αίματος ή ολικό αίμα χρειάζεται περαιτέρω επικύρωση, γιατί παρεμβαίνουν προαναλυτικοί παράγοντες, όπως ο αιματοκρίτης, που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Άλλα βιολογικά υγρά δεν χρησιμοποιούνται. Τα δείγματα πρέπει να είναι είτε φρέσκα είτε άμεσα κατεψυγμένα στους -20°C, -40°C, ή -80°C.

Η ολική T3 και T4 παρουσιάζουν σταθερότητα στα δείγματα, η TSH έχει μικρή σταθερότητα οπότε η διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου και οι επανειλημμένοι κύκλοι κατάψυξης-απόψυξης πρέπει να αποφεύγονται. Το ίδιο ισχύει και για τις FT3 και τις FT4, λόγω της αστάθειας των δεσμευτικών πρωτεϊνών στους κύκλους κατάψυξης-απόψυξης. Τα αντιπηκτικά (EDTA, κιτρικά και ηπαρίνη) μπορεί να παρεμβαίνουν στις ανοσολογικές τεχνικές, και να επηρεάζονται τόσο οι αναλυτές όσο και οι μέθοδοι. Η βιοτίνη παρεμβαίνει στη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών, και συνεπώς πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση διατροφικού συμπληρώματος τουλάχιστον δύο μέρες πριν τον έλεγχο, ή και περισσότερο εάν η χορήγηση βιοτίνης ξεπερνά τα 10mg/μέρα.

Αξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας

Όταν η εκτίμηση γίνεται σε επίπεδο εξωτερικών ιατρείων, σε πολλά εργαστήρια ακολουθείται η παρακάτω στρατηγική, για μείωση του κόστους προσδιορισμών:

- Εάν η TSH είναι φυσιολογική, δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος.
- Εάν η TSH είναι αυξημένη, προσδιορίζεται η FT4 για εκτίμηση του βαθμού του υποθυρεοειδισμού.
- Εάν η TSH είναι χαμηλή, προσδιορίζονται η FT3 και η FT4 για την εκτίμηση του βαθμού του υπερθυρεοειδισμού
- Εάν υπάρχει υποψία για υποφυσιακή ή υποθαλαμική νόσο, τότε μαζί με την TSH πρέπει να προσδιορίζεται και η FT4
- Προσδιορίζεται η FT4 όταν υπάρχουν συμπτώματα υπο- ή υπερθυρεοειδισμού, παρά το φυσιολογικό αποτέλεσμα της TSH.

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς δεν συστήνεται ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών, αφού διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως τα χαμηλά επίπεδα των πρωτεϊνών δέσμευσης, οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων που παρεκτοπίζουν τις ορμόνες από τις πρωτεΐνες τους, ο επίκτητος κεντρικός υποθυρεοειδισμός. Παρόλα αυτά, ο προσδιορισμός της TSH και της FT4 ή της T4 προτείνεται να εφαρμόζεται για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Κατά την παρακολούθηση της θεραπείας του υπερθυρεοειδισμού συστήνεται η μέτρηση της FT4, και συχνά της ολικής T3.

Στην κύηση, οι κυριότερες αλλαγές που παρατηρούνται είναι η αύξηση των επιπέδων της TBG εξαιτίας των οιστρογόνων, και η διέγερση του υποδοχέα της TSH από την β-υπομονάδα της χοριακής γοναδοτροπίνης. Επιπλέον, από την American Thyroid Association (ATA) ορίστηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την Διάγνωση και τη Θεραπεία της Θυρεοειδικής Νόσου κατά την Κύηση και μετά την Κύηση, οι οποίες ορίζουν ότι πρέπει να υπάρχουν διαφορετικές τιμές αναφοράς για κάθε τρίμηνο της εγκυμοσύνης, κάτι που στην πράξη δεν εφαρμόζεται από τα εργαστήρια. Όταν αυτά τα όρια δεν είναι διαθέσιμα και τα επίπεδα της FT4 δεν είναι σε συμφωνία με εκείνα της TSH, συστήνεται η χρήση της ολικής T4 και η υιοθέτηση των παρακάτω:

- 7^η-12^η εβδομάδα: ελάττωση του κατώτερου ορίου αναφοράς της TSH κατά 0,4mU/L και του ανώτερου κατά 0,5mU/L
- 2^ο και 3^ο τρίμηνο: σταδιακή επάνοδος των τιμών αναφοράς σε εκείνες εκτός κύησης
- Το ανώτερο όριο της T4 αυξάνεται κατά 5% για κάθε εβδομάδα κύησης, μετά την 7^η.

Αντιθυρεοειδικά αντισώματα

Ο προσδιορισμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων δεν συστήνεται στον έλεγχο ρουτίνας για την θυρεοειδική λειτουργία. Παρόλα αυτά έχουν κλινική σημασία στην χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και στη νόσο Grave's.

Αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα (anti-Tg): τα αντισώματα αυτά είναι αυξημένα στην χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και στη νόσο Grave's. Επειδή τα αντισώματα αυτά παρεμβαίνουν στην μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης πρέπει να προσδιορίζονται στους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο θυροειδούς, μαζί με την θυρεοσφαιρίνη.

Αντισώματα εναντίον υπεροξειδάσης (anti-TPO): Η υπεροξειδάση καταλύει την ιωδίωση των καταλοίπων τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν αυξημένα τα αντισώματα και πρέπει να προσδιορίζονται και σε ασθενείς με έκδηλο πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, γιατί σχεδόν όλοι έχουν χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Ο προσδιορισμός τους βοηθάει στην εκτίμηση της πιθανότητας μετάπτωσης από τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε έκδηλο υποθυρεοειδισμό.

Αντισώματα έναντι του υποδοχέα TSH (TRAbs): Τα αντισώματα αυτά είναι είτε διεγερτικά, είτε ανασταλτικά ή ουδέτερα. Τα διεγερτικά προκαλούν την νόσο Graves, ενώ τα ανασταλτικά οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό. Ο προσδιορισμός τους γίνεται με δύο κατηγορίες μεθόδων: Μεθόδους TSI που προσδιορίζουν μόνο τα θυρεοδιεγερτικά αντισώματα και μεθόδους που προσδιορίζουν όλους τους τύπους των αντισωμάτων (TBII ή TBI). Μπορεί να φανεί χρήσιμος ο προσδιορισμός τους στην εκτίμηση της υποτροπής μετά από 12μηνιαία ή 18μηνιαία θεραπεία νόσου Graves' με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, για αυτό και κάποιοι κλινικοί ιατροί ζητούν επίπεδα των αντισωμάτων και πριν την έναρξη της θεραπείας, για να τα αξιολογήσουν συγκριτικά.

Συμπεράσματα

Εργαστηριακοί και κλινικοί ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τους περιορισμούς στον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και πρέπει να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η παροχή κλινικών πληροφοριών και δεδομένων φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών από τους κλινικούς μπορεί να βοηθήσει στην σωστότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα εργαστήρια από την άλλη πλευρά πρέπει να ενημερώνουν τους κλινικούς ιατρούς για την αλλαγή της μεθόδου και των τιμών αναφοράς. Η προτυποποίηση, ο ποιοτικός έλεγχος και η εναρμόνιση των μεθόδων για τις TSH, T3 και T4 είναι επιβεβλημένα για την σωστή και τεκμηριωμένη αντιμετώπιση των ασθενών. Σίγουρα η ανάπτυξη νεότερων μεθόδων (πολυπλεκτικών, φασματογραφίας μάζας, point-of-care, κλπ) αλλά και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων με τη βοήθεια των ηλεκτρονικών υπολογιστών και της τεχνητής νοημοσύνης, θα δώσουν νέα διάσταση στην αντιμετώπιση της θυρεοειδικής νόσου στο μέλλον.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Douglas S Ross. Overview of thyroid disease and pregnancy. UpToDate 2024. Wolters Kluwer
2. Van Uytvanghe K, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. THYROID 2023;33(9): 1013-1028
3. Douglas S Ross. Laboratory assessment of thyroid function. UpToDate 2024. Wolters Kluwer
4. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, De Grande LAC, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC, IFCC Scientific Division Committee for Standardization of Thyroid Function Tests.
5. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval. Clin Chem 2017;63:1248– 1260; doi: 10.1373/clinchem.2016.269456
6. Jongejan RMS, Klein T, Meima ME, et al. Mass spectrometry-based panel of nine thyroid hormone metabolites in human serum. Clin Chem 2020;66:556– 566; doi: 10.1093/clinchem/hvaa022

7. Serdar MA, Ispir E, Ozgurtas T, et al. Comparison of four immunoassay analyzers for relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4). *Turk J Biochem* 2015;40:88–91; doi: 10.5505/tjb.2015.65487
8. De Grande LAC, Van Uytvanghe K, Reynders D, et al. International federation of clinical chemistry and laboratory medicine IFCC, IFCC scientific division committee for standardization of thyroid function tests. Standardization of free thyroxine measurements allows the adoption of a more uniform reference interval. *Clin Chem* 2017;63:1642–1652; doi: 10.1373/clinchem.2017.274407
9. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: Clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev* 2018;39:830–850; doi: 10.1210/er.2018-00119
10. Goettemoeller T, McShane AJ, Rao P. Misleading FT4 and FT3 due to immunoassay interference from autoantibodies. *Clin Biochem* 2022;101:16–18.