

Ipotiroidismo canino: diagnosi migliorata con particolare attenzione a rT3 e LC-MS/MS

Dott.ssa Jennifer von Luckner, Dott. Niklas Wiesner, Dott.ssa Ruth Klein



Fonte: envatoelements

L'ipotiroidismo canino è considerato una classica endocrinopatia con manifestazioni cliniche caratteristiche. Nonostante i sintomi clinici apparentemente chiari, stabilire una diagnosi accurata rimane una sfida significativa. Numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato che fino al 70% dei cani trattati con levotiroxina (L-tiroxina) non presenta effettivamente ipotiroidismo. La sostanziale discrepanza tra il tasso diagnostico riportato e la prevalenza reale (stimata tra lo 0,07 e lo 0,23%) evidenzia la necessità di un approccio diagnostico più affinato.

Le malattie non tiroidee (NTI), gli effetti dei farmaci e le interpretazioni errate legate al metodo complicano ulteriormente il processo diagnostico. L'inizio indiscriminato della terapia con levotiroxina comporta il rischio di trascurare patologie sottostanti rilevanti e di aumentare inutilmente lo stress metabolico. In presenza di una concomitante malattia cardiaca o di un ipoadrenocorticism non trattato/non riconosciuto, questo può portare a scompenso e può essere potenzialmente fatale.

In questa zona grigia diagnostica, nuovi approcci come la misurazione della T3 inversa (reverse-T3 - rT3) e l'analisi dei parametri rilevanti mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) forniscono preziose opzioni diagnostiche aggiuntive.

Nozioni di base sulla fisiologia e diagnostica della tiroide

La funzione tiroidea è regolata dalla complessa interazione all'interno dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Il TRH rilasciato dall'ipotalamo stimola la secrezione di TSH nell'ipofisi, che a sua volta stimola la tiroide a sintetizzare e secernere ormoni tiroidei, principalmente tiroxina (T4). Nel siero, oltre il 99% della T4 è legata alle proteine, con la T4 totale che comprende sia la frazione legata alle proteine che quella libera. Solo la frazione libera (fT4) viene assorbita dalle cellule, dove subisce una 5'-deiodazione ed è metabolizzata a triiodotironina (T3), l'ormone biologicamente attivo a livello cellulare.

In alternativa, fT4 può essere convertito in T3 inversa (rT3) biologicamente inattiva, che si ritiene svolga un ruolo nella regolazione cellulare e nella prevenzione di livelli eccessivi di T3 attiva.

L'insidia diagnostica: NTI e limitazioni metodologiche

In un caso tipico, la diagnosi di ipotiroidismo canino si basa sulla combinazione di anamnesi compatibili, segni clinici, risultati ematologici e biochimici, insieme a una concentrazione di T4 inferiore all'intervallo di riferimento e un contemporaneo aumento del TSH.

Tuttavia, questo quadro non è presente in tutti i casi in cui si sospetta un ipotiroidismo. Molte malattie possono sopprimere secondariamente le concentrazioni di ormone tiroideo senza alcuna anomalia funzionale e/o strutturale della tiroide. Questa cosiddetta sindrome del malato eutiroideo (ESS o NTIS) è caratterizzata da basse concentrazioni di T4 e/o fT4 con TSH normale. L'interpretazione di tali risultati è problematica senza ulteriori accertamenti diagnostici.

Ulteriori sfide derivano dalle concentrazioni inferiori di iodotironina specifiche per razza (ad esempio, levrieri, Basenji) e dall'interferenza di proteine leganti o autoanticorpi (tireoglobulina, T3, T4) con i kit immunoenzimatici di routine. Inoltre, anche vari farmaci (ad esempio, glucocorticoidi, fenobarbital, sulfonamidi) possono influenzare i parametri tiroidei.

LC-MS/MS: un potenziale nuovo metodo di riferimento

La LC-MS/MS si è affermata come tecnica analitica altamente precisa. A differenza degli immunoenzimatici, la LC-MS/MS consente la quantificazione diretta e specifica di T4, T3 e rT3 senza interferenze da parte di autoanticorpi o farmaci. Questo la rende particolarmente preziosa nei casi diagnostici difficili. Ad esempio, mentre i test immunoenzimatici possono produrre risultati falsamente bassi o falsamente alti in presenza di autoanticorpi anti-tireoglobulina, la LC-MS/MS fornisce una rappresentazione affidabile della reale concentrazione ormonale.

Presso Laboklin, un metodo per la misurazione di T4, T3 e rT3 mediante LC-MS/MS è stato messo a punto e validato per la medicina veterinaria nell'ambito di una tesi di dottorato. Ciò consente una diagnosi altamente specifica, in particolare nei

casi poco chiari. Può anche rappresentare un'opzione affidabile per il monitoraggio della terapia o in caso di sospetto ipotiroidismo nonostante le concentrazioni di T4 siano entro l'intervallo di riferimento.

Nell'interpretazione dei valori di T3 e T4 misurati mediante LC-MS/MS, è necessario tenere conto degli intervalli di riferimento specifici del metodo, poiché differiscono da quelli ottenuti con altre tecniche.

T3 inversa (rT3): distinguere l'NTI dall'ipotiroidismo

L'rT3 viene prodotto principalmente in caso di eccesso di T4 o quando la conversione in T3 attiva è sottoregolata. Nell'ipotiroidismo, solo quantità minime di T4 sono disponibili per la conversione, con conseguente riduzione delle concentrazioni di rT3. Al contrario, l'NTI porta tipicamente a livelli di rT3 normali o elevati: è disponibile una quantità sufficiente di T4, ma il fabbisogno fisiologico di T3 è contemporaneamente notevolmente ridotto (Fig. 1).

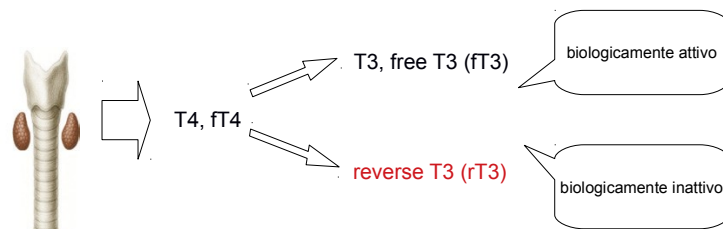


Fig. 1: Rappresentazione schematica del metabolismo di fT4 all'interno della cellula bersaglio in T3 e rT3

Fonte: J. von Luckner

Studi iniziali confermano il valore diagnostico di questo parametro:

- rT3 < 50 pg/ml, in combinazione con una bassa concentrazione di T4, suggerisce fortemente ipotiroidismo.
- rT3 > 109 pg/ml rende l'ipotiroidismo altamente improbabile, anche quando i livelli di T4 sono ridotti (Fig. 2).

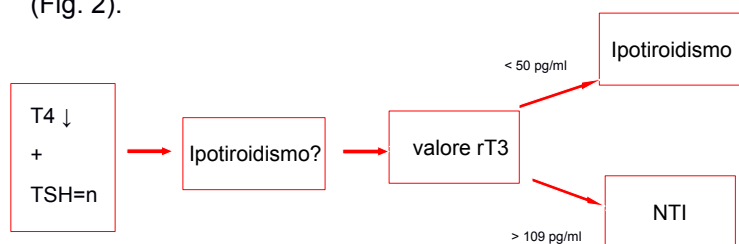


Fig. 2: Guida diagnostica per rT3

Fonte: Niklas Wiesner

Indicazioni

Questo parametro è particolarmente utile quando le concentrazioni di T4 o fT4 sono basse, ma non è presente un aumento del TSH per confermare il sospetto di ipotiroidismo. Questa situazione può verificarsi nel 20-30% dei cani con ipotiroidismo, ma più frequentemente indica una patologia non tiroidea (NTI).

Esperienze precedenti con il parametro

Un primo studio multicentrico su rT3 è stato presentato a un congresso internazionale (ECVIM) nel 2024.

Lo studio ha dimostrato che i cani sani, i cani con ipotiroidismo e quelli con basse concentrazioni di T4 secondarie a una patologia non tiroidea (NTI) potevano essere distinti in modo affidabile.

Un cut-off di 50 pg/ml è stato identificato come altamente specifico per la presenza di ipotiroidismo, mentre concentrazioni superiori a 109 pg/ml erano incompatibili con l'ipotiroidismo. Valori compresi tra queste soglie rappresentavano una zona grigia. Per stabilire un intervallo di riferimento per rT3, Laboklin ha condotto uno studio su una popolazione più ampia di cani eutiroidei clinicamente sani. Questo studio ha determinato un intervallo di riferimento di 109–533 pg/ml.

Oltre agli studi condotti, sono ora disponibili dati di campo di grande valore.

Tra marzo 2024 e giugno 2025, il parametro rT3 è stato richiesto 3.052 volte presso Laboklin, di cui 1.887 richieste riguardavano solo rT3 e 1.165 sono state eseguite come parte di un profilo o come aggiunta ai parametri tiroidei inizialmente richiesti.

Tra i 491 casi con una concentrazione di rT3 inferiore a 50 pg/ml, anche la T4 è stata misurata nel nostro laboratorio in 289 casi. Di questi, il 92% dei cani presentava concentrazioni di T4 inferiori all'intervallo di riferimento, a conferma della stretta relazione funzionale tra triiodotironina inversa e tiroxina.

Solo in 22 casi (7,6%) con una concentrazione di rT3 inferiore a 50 pg/ml la concentrazione di T4 rientrava nell'intervallo di riferimento. Questo fenomeno può essere attribuito principalmente ai limiti degli immunodosaggi utilizzati di routine per la misurazione della T4 (ad esempio, Immulite 2000; Siemens, Germania). Risultati di T4 falsamente elevati possono essere dovuti alla presenza di autoanticorpi o a una qualità del campione non ottimale (campioni emolitici o lipemici). Questi fattori interferenti sono ben noti e possono

complicare l'interpretazione dei risultati nella diagnostica di routine.

In 570 cani con concentrazioni di T4 contemporaneamente basse, i livelli di rT3 erano chiaramente entro l'intervallo di normalità (> 109 pg/ml). Tale risultato non supporta una diagnosi di ipotiroidismo, ma piuttosto indica una malattia non tiroidea (NTI). Naturalmente, una singola misurazione di parametri di laboratorio, anche altamente specifici, non può determinare in modo definitivo che questi cani non soffrissero effettivamente di ipotiroidismo, ma piuttosto di una malattia non tiroidea (NTI). In tutti i casi che siamo stati in grado di esaminare in colloqui personali con i veterinari curanti, la valutazione è stata, tuttavia, confermata.

Studi precedenti ed esperienze cliniche suggeriscono un importante progresso nella diagnosi dell'ipotiroidismo canino. Il parametro sembra mantenere le sue promesse. Dovrebbe essere considerato uno strumento aggiuntivo nella cassetta degli attrezzi dell'"ipotiroidismo". L'rT3 non è inteso come parametro di screening iniziale, ma piuttosto come un'aggiunta a un profilo tiroideo esistente. Di conseguenza, dovrebbe essere interpretato nel contesto dei risultati clinici e di altri parametri tiroidei (Fig. 3).

Per ulteriori accertamenti diagnostici, è possibile determinare autoanticorpi anti-tireoglobulina, T3 e T4 tramite profili tiroidei estesi. Un'altra opzione è la misurazione delle concentrazioni di T3 e T4 mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), che non è influenzata da fattori interferenti come la qualità del campione o gli autoanticorpi, consentendo risultati più specifici e precisi.

Conclusione

La diagnosi precisa di ipotiroidismo canino richiede più della semplice valutazione di T4 e TSH. In particolare, la misurazione di rT3 e le analisi basate su LC-MS/MS forniscono informazioni cruciali in caso di incertezza diagnostica.

I nostri servizi relativi all'ipotiroidismo

- T4, TSH, fT4
- T3, fT3
- rT3
- Profilo tiroideo (T4, fT4, T3, fT3, TSH, ATG, T4-AK, T3-AK)
- Profilo ipotiroidismo/NTI (T4, fT4, reverse T3, TSH)
- Monitoraggio tiroideo (T4, TSH, creatinina, SDMA, ALT, AP, Troponina I)
- Spettrometria di massa tiroidea (T4, T3, rT3 mediante HPLC-MS/MS)

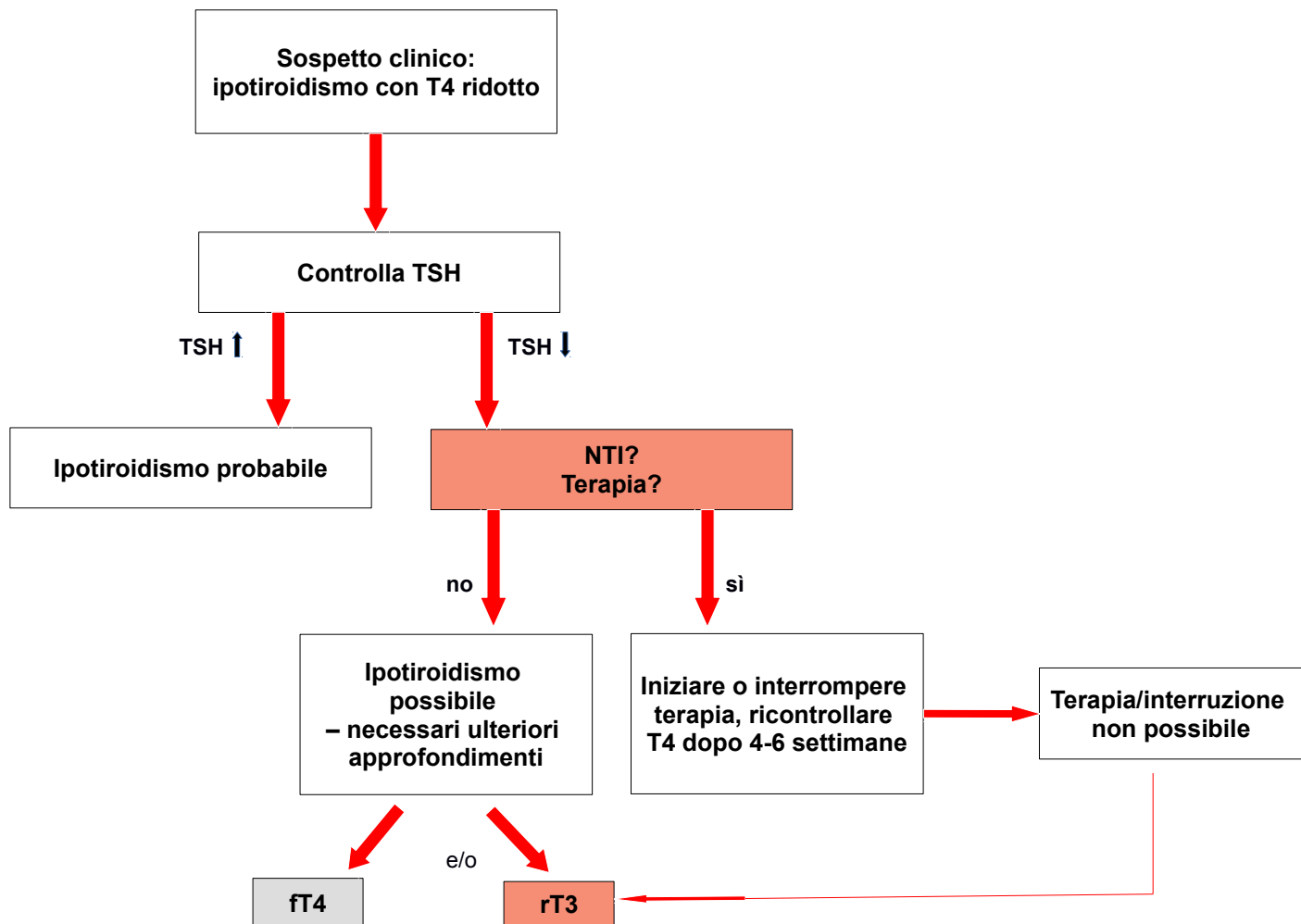


Fig. 3: Valutazione iniziale di una ridotta concentrazione di T4 nel sangue

Fonte: J. von Luckner

Approfondimenti

Giunti M, Troia R, Battilani M, Giardino L, Dondi F, Andreani G, Fracassi F. Retrospective evaluation of circulating thyroid hormones in critically ill dogs with systemic inflammatory response syndrome. J Vet Sci. 2017 Dec 31;18(4):471-477. doi: 10.4142/jvs.2017.18.4.471.

Graham PA, Mooney CT. Laboratory evaluation of hypothyroidism and hyperthyroidism. BSAVA Manual Clinical Pathology 2016: 233-252.

Kantrowitz LB, Peterson ME, Melián C, Nichols R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. J Am Vet Med Assoc. 2001 Sep 15;219(6):765-9. doi: 10.2460/javma.2001.219.765.

Rus J, Schwens C, Glos K, Meindl C, Ritz S, Müller D, Müller R. Measurement of reverse triiodothyronine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism and nonthyroidal illness syndrome. J Vet Intern Med. 2024; 38 (6): 3537 – 3694.