

## IPOTIROIDISMO CENTRALE: DIAGNOSI E TERAPIA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

### INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo centrale (ICe) è un difetto di produzione degli ormoni tiroidei dovuto all'insufficiente stimolazione da parte della tireotropina (TSH) di una ghiandola tiroidea normale. Pur essendo l'ipotiroidismo la disfunzione endocrina più comune, la forma centrale riguarda solo circa 1 caso su 1000.

L'ICe può colpire pazienti di ogni età, con uguale **prevalenza** fra i sessi. La prevalenza dell'ICe nella popolazione generale oscilla, a seconda dei parametri diagnostici utilizzati, fra 1:16.000 e 1:100.000 soggetti in età pediatrica. Poiché lesioni tumorali della regione sellare rappresentano la causa più frequente di ICe, la frequenza nella popolazione generale dovrebbe essere superiore a quanto finora considerato.

La **patogenesi** dell'ICe è alquanto eterogenea (1). I meccanismi responsabili di una difettosa secrezione di TSH coinvolgono sia l'ipotalamo che le cellule ipofisarie, e possono essere genetiche (alla base di forme sporadiche e familiari) o acquisite (tabella). Del tutto recente è la descrizione di una forma sindromica *X-linked*, secondaria a difetti del gene *IGSF1*, che associa ICe a macrorchidismo e a variabili difetti di altre tropine (2,3).

Classificazione patogenetica dell'ipotiroidismo centrale	
Cause organiche acquisite	Lesioni sellari e parasellari Traumi cranici <i>Ictus</i> Ipofisiti autoimmuni (anche all'interno di sindromi poli-ghiandolari) o infettive Lesioni infiltrative (sarcooidosi, ecc) o dovute a sovraccarico di ferro (talassemia)
Cause genetiche	Fattori di trascrizione ipofisari, tra cui <i>PROP1</i> Recettore del TRH TSH-β

### DIAGNOSI

Nell'era del "TSH reflex", cioè la valutazione del solo TSH come indice per lo *screening* delle disfunzioni tiroidee, l'ICe può essere difficilmente sospettato sulla base degli esami di *screening*, perché i livelli circolanti di TSH sono generalmente nell'ambito normale. L'ICe deve ovviamente **essere sospettato** in tutti i casi in cui coesiste una patologia ipotalamo-ipofisaria di qualsiasi genere o in caso di familiari di primo grado di pazienti con ICe su base genetica o idiopatica.

Le **manifestazioni cliniche** sono sovrapponibili a quelle dell'ipotiroidismo primitivo, ma possono essere mascherate dai sintomi dovuti ad altre carenze ipofisarie. Pertanto, la diagnosi di ICe è generalmente posta su base biochimica in pazienti con patologia ipotalamo/ipofisaria.

Per la diagnosi di ICe occorre valutare contemporaneamente gli ormoni tiroidei liberi (soprattutto la FT4) e il TSH. Infatti, la FT4 è il parametro che consente la diagnosi di ICe con maggiore accuratezza (4), pertanto il **riscontro di bassi valori di FT4 associato a valori di TSH inappropriatamente bassi o normali è indicativo di ICe**. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da ICe con difetto prevalentemente ipotalamico possono avere **elevati livelli di TSH**, condizione che può portare a un'errata diagnosi; in questi casi la presenza di un difetto tiroideo deve essere esclusa sul piano clinico-anamnestico e per mezzo dell'ecografia e con il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide.



Luca Persani ([luca.persani@unimi.it](mailto:luca.persani@unimi.it)) & Marco Bonomi  
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;  
Divisione di Medicina Generale e Indirizzo Endocrino-Metabolico,  
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

A cura di:  
Renato Cozzi

La procedura diagnostica per l'ICe deve comprendere l'**esclusione di fattori in grado di interferire** con la determinazione immunologica dei diversi ormoni (es. anticorpi eterofili o anti-TSH). L'interferenza nel dosaggio del TSH può così dare dei valori falsamente ridotti e deve essere indagata per mezzo dei test di diluizione e recupero dell'immuno-reattività, mentre l'utilizzo di metodi di dosaggio diretti "two steps" consente una misura di FT4 e FT3 generalmente accurata (1). In casi dubbi, una buona norma per escludere la possibilità di interferenze è ripetere il dosaggio degli stessi parametri in più laboratori che utilizzano metodiche differenti. Alcuni farmaci possono interferire con i meccanismi di regolazione centrale dell'asse tiroideo e determinare quadri di ipotiroxinemia con TSH normale o basso. Quando possibile, questi trattamenti dovrebbero essere sospesi per verificare la funzionalità dell'asse in assenza di terapia e la decisione se trattare o meno deve essere basata sul quadro clinico e la gravità dell'ipotiroxinemia (1).

Pazienti con patologie non tiroidee gravi (NTI o sindrome a bassa T3 che si verificano in pazienti in terapia intensiva o con malattie croniche, come l'insufficienza renale o epatica) hanno valori della funzione tiroidea ampiamente sovrapponibili a quelli di pazienti con ICe (1). Analogamente, alcuni studi hanno evidenziato un deficit di TRH all'origine di alcuni casi di NTI, suggerendo che le NTI possano rappresentare una forma particolare di ICe. **Prima di sospettare un ICe ed eseguire quindi una RMN della regione sellare deve quindi essere sempre esclusa la presenza di malattie croniche e/o gravi concomitanti al momento delle analisi.** Generalmente, la distinzione fra un ICe vero e una forma di NTI si può avvalere della valutazione dei livelli sierici di FT3, che risulta sempre ridotta nelle NTI mentre è frequentemente normale nell'ICe.

Numerosi studi sono favorevoli al trattamento dell'ipotiroidismo primario **lieve o subclinico** soprattutto per ridurre a lungo termine il rischio cardiovascolare. Pertanto sarebbe opportuno il trattamento anche delle forme lievi di ICe, in cui i livelli di FT4 siano ridotti ma ancora compresi in ambito normale. Il riconoscimento di questi casi è ovviamente molto complesso, perché non si può basare sui livelli aumentati di TSH. Pertanto, il riconoscimento di questi casi si basa soprattutto sui dati clinici (ad es. il rallentamento della crescita staturale in un bambino o la comparsa di astenia o l'incremento della colesterolemia non altrimenti spiegati). La diagnosi di forme lievi di ICe è più facile in casi che sono seguiti nel tempo per malattie ipotalamo-ipofisarie, perché è possibile basarsi anche sul riscontro di una progressiva discesa (> 20%) dei livelli circolanti di FT4 rispetto al valore iniziale (se le valutazioni di FT4 sono state effettuate presso lo stesso laboratorio con metodica affidabile), in associazione alla comparsa delle manifestazioni cliniche (1). In casi particolari, come nei bambini che hanno subito terapie radianti per tumori cranici, il sospetto di ICe lieve o subclinico può essere confermato da risposte anomale del TSH allo stimolo con TRH (risposta ridotta con picco < 4 mU/L, ritardata con picco oltre i 30 min dopo lo stimolo e che spesso si associa a un prolungato rilascio) o da un ridotto/assente incremento spontaneo del TSH durante la notte (1,5).

## TRATTAMENTO

Il trattamento ha lo scopo di ristabilire le concentrazioni sieriche "ottimali" degli ormoni tiroidei. Pertanto, i pazienti con ICe dovrebbero essere trattati con **levotiroxina** (L-T4). Solo in casi particolari potrebbe essere presa in considerazione la terapia combinata T4+T3 (6).

La terapia sostitutiva con ormoni tiroidei può essere **iniziata solo dopo avere escluso un concomitante difetto anche lieve della funzione corticotropa**, e in casi dubbi lo steroide deve essere somministrato allo scopo di prevenire il rischio di indurre una crisi surrenalica.

Come nell'ipotiroidismo primitivo, il trattamento con L-T4 va **iniziato a basso dosaggio** (es. 25 o 50 µg/die) **solo quando la condizione di ipotiroidismo è presumibilmente di lunga durata**. Il dosaggio settimanale deve poi essere adeguato al peso corporeo, all'età ed eventuali co-morbilità cardiache (1). Mentre nell'ipotiroidismo primitivo la terapia con L-T4 è facilmente regolabile valutando i livelli circolanti di TSH, questo parametro ha un valore limitato (e diverso) ma non completamente nullo nella valutazione del trattamento con L-T4 nei pazienti con ICe (1). Infatti, basse dosi di L-T4 sono sufficienti per sopprimere la secrezione di TSH nella maggioranza dei pazienti con ICe sebbene i livelli di FT4 siano ancora nel *range* dell'ipotiroidismo (1,4). Molti pazienti con ICe hanno quindi valori di TSH bassi nel corso di trattamento sostitutivo con L-T4, pertanto **il reperto di TSH basso in pazienti con ICe non deve essere interpretato come indice di sovradosaggio della terapia sostitutiva**. Al contrario il reperto di TSH > 0.5 mU/L appare in realtà essere indice di un dosaggio insufficiente della terapia sostitutiva (1).

Inoltre, se il prelievo ematico viene effettuato prima della somministrazione mattutina di L-T4, livelli di FT4 nel terzo inferiore del *range* della norma sono compatibili con un insufficiente dosaggio settimanale, mentre livelli di FT4 (e/o FT3) ai limiti superiori della norma possono indicare ovviamente un sovradosaggio terapeutico (1,4). Il sospetto di sovra- o sotto-dosaggio della terapia, deve essere avvalorato dall'esame delle condizioni cliniche, accompagnato da un'attenta valutazione anamnestica e possibilmente supportata da variazioni in parametri influenzati dallo stato tiroideo, come i livelli circolanti di colesterolo o dei parametri ossei, anche se questi parametri possono essere influenzati da numerosi altri fattori, compresi i deficit concomitanti di altre tropine ipofisarie.

Numerosi studi hanno dimostrato che **pazienti in terapia estrogenica o con GH ricombinante richiedono dosi più elevate di L-T4** (rivisti in 1). In accordo con ciò, un concomitante deficit di GH può mascherare forme subcliniche di ICe, che divengono evidenti da un punto di vista biochimico solo dopo l'inizio del trattamento sostitutivo con GH ricombinante. Tale effetto del GH sul metabolismo del T4 non è transitorio ed è biologicamente rilevante solo nei pazienti con deficit ipofisari multipli, che già possiedono una funzione tireotropica parzialmente compromessa. Anche l'introduzione della terapia estrogenica aumenta il fabbisogno di L-T4, ma in questo caso l'effetto estrogenico può essere transitorio e l'adeguamento della terapia va rivalutato dopo 2-3 mesi (1).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 3068-78](#).
2. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet* [2012, 44: 1375-81](#).
3. Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, et al. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4942-52](#).
4. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [1999, 84: 924-9](#).
5. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* [2001, 12: 97-104](#).
6. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [2014, 10: 164-74](#).
7. De Menis E. Ipotiroidismo centrale. [Endowiki](#).