

**LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO
DELL'IPOTIROIDISMO**Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Nel dicembre 2014 sono state pubblicate nuove linee guida (1) sul "Trattamento dell'ipotiroidismo" a cura di una *Task Force* dell'*American Thyroid Association* (ATA). Gli scopi principali della *task force* sono stati:

1. rivedere gli obiettivi della terapia con LT4;
2. esaminare l'evidenza relativa ad alternative di trattamento;
3. discutere le lacune nell'attuale conoscenza di queste terapie;
4. stabilire se i nuovi dati forniscono validi motivi per continuare questa terapia.

Nel documento vengono presentati:

1. i dati riguardanti la mono-terapia con levo-tiroxina (LT4), considerata la *standard care* per l'ipotiroidismo;
2. i motivi per cui alcuni pazienti non raggiungono un benessere completo durante questa terapia, considerando i dati più recenti su origine e regolazione della tri-iodotironina (T3) nel plasma e nei tessuti periferici, sulla regolazione del TSH, sulle variazioni genetiche delle desiodasi e dei trasportatori degli ormoni tiroidei;
3. gli aspetti farmacologici e le implicazioni normative, riguardanti:
 - a. associazioni di ormoni tiroidei,
 - b. mono-terapia con T3,
 - c. terapia con composti di ormoni tiroidei e nutraceutici,
 - d. terapia con analoghi degli ormoni tiroidei.

È stato dato risalto alle difficoltà legate alla terapia in particolari "gruppi di pazienti" (età pediatrica, gravidanza). La terapia del carcinoma tiroideo viene menzionata solo se pertinente all'argomento discusso.

Le caratteristiche distintive di queste linee guida sono l'attenzione:

- al trattamento piuttosto che ad altri aspetti della diagnosi e della gestione;
- alle alternative di trattamento;
- per la scienza di base e traslazionale delle varie terapie;
- per le questioni etiche.

Nel documento sono stati esplorati anche dati pre-clinici promettenti riguardanti possibili terapie future.

È ovvio che tali linee guida americane devono essere adattate alla nostra realtà. Gli autori evidenziano che:

- vi sono aree di incertezza;
- vi possono essere differenze d'opinione tra esperti;
- le linee guida non possono sostituire il giudizio clinico sul caso individuale, ma le raccomandazioni contenute sono destinate a migliorare il processo decisionale clinico.

Le raccomandazioni cliniche contenute in tali linee guida sono state classificate in base al sistema per prove e raccomandazioni dell'*American College of Physician*. I commenti vengono riportati in corsivo.



SEZIONE I. TERAPIA CON LEVOTIROXINA

1. LA TERAPIA CON LT4 E GLI ENDPOINT DURANTE LA TERAPIA

1a. La LT4 è raccomandata come farmaco di scelta per il trattamento dell'ipotiroidismo. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

Negli adulti sani a digiuno l'assorbimento gastro-intestinale della formulazione di LT4 in compresse è del 70-80%. La lunga emivita (circa 7 giorni) ne consente la somministrazione una volta al giorno.

1b. La terapia sostitutiva con LT4 deve avere tre obiettivi principali (raccomandazione forte, prova di qualità moderata):

- fornire la risoluzione dei sintomi e segni di ipotiroidismo;
- ottenere la normalizzazione del TSH nel siero;
- evitare il sovra-dosaggio (tireotossicosi iatrogena), soprattutto negli anziani.

Il TSH è il marcatore più affidabile dell'adeguatezza del trattamento di sostituzione; come obiettivo terapeutico deve essere considerato un valore entro l'intervallo di riferimento (0.4-4.0 mIU/L). I segni e sintomi dell'ipotiroidismo mancano di specificità e il lento sviluppo dello stato patologico rende spesso difficile la valutazione dell'adeguatezza della terapia sostitutiva su una base puramente clinica.

1c. I sintomi, quali cute secca e intolleranza al freddo, da soli, mancano di sensibilità e specificità e quindi non sono raccomandati per giudicare l'adeguatezza della sostituzione in assenza di valutazione biochimica. I sintomi devono essere considerati sempre nel contesto dei valori sierici di TSH. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

1d. I biomarcatori dell'azione dell'ormone tiroideo non sono raccomandati al di fuori del contesto della ricerca. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

2. SCELTA DELLA LT4

2a. La prescrizione di una determinata marca di LT4 o, in alternativa, l'uso dello stesso preparato generico con una formulazione uguale e ben identificabile, non crea alcun problema. **Dovrebbe essere generalmente evitato il passaggio tra prodotti diversi di LT4**, che può causare variazioni nella dose somministrata. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità nella popolazione generale; raccomandazione forte, prove di bassa qualità in pazienti "fragili", malati di cancro della tiroide ad alto rischio, stato di gravidanza; raccomandazione forte, prova di qualità moderata nell'ipotiroidismo dell'infanzia in fase iniziale).

ATA, Endocrine Society e AACE consigliano congiuntamente la ripetizione del test di funzionalità tiroidea quando un paziente passa da una preparazione di LT4 a un'altra.

2b. Esistono pochi studi preliminari che suggeriscono che la LT4 disciolta in glicerina e incorporata in capsule di gelatina possa essere assorbita meglio di quella in compresse in particolari circostanze, come l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica o il consumo di caffè. L'attuale mancanza di studi a lungo termine non consente una forte raccomandazione per l'uso di tali preparati, così come per la formulazione liquida di LT4, confezionata in fiale di polietilene, che, sulla base di pochi casi clinici o di studi non controllati, sembrerebbe essere meglio assorbita, come in caso di malassorbimento (per es. chirurgia bariatrica) o quando la LT4 è consumata con la prima colazione. Il passaggio alla capsula di *gel* o alla tiroxina liquida potrebbe essere preso in considerazione nel raro caso di allergie agli eccipienti. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

3. ASSORBIMENTO DELLA LT4 E METABOLISMO

3a. Per un assorbimento ottimale, **si consiglia di assumere la LT4 60 minuti prima di colazione o prima di coricarsi** (3 o più ore dopo il pasto serale). (Raccomandazione debole, prove di qualità moderata)

L'assorbimento di LT4 avviene nel digiuno e nell'ileo. Il pH acido dello stomaco, come avviene in condizioni di digiuno, sembra essere importante per il successivo assorbimento intestinale. Caffè, fibre e prodotti a base di soia sembrano compromettere il regolare assorbimento della LT4. Al contrario, il succo di pompelmo non sembra incidere in maniera sostanziale sull'assorbimento della LT4.

3b. Si consiglia, ove possibile, di **separare l'assunzione della LT4 da altri farmaci potenzialmente interferenti** (come carbonato di calcio e solfato ferroso). Tradizionalmente viene consigliato un intervallo di 4 ore, ma questo non è stato mai testato. Altri farmaci (ad esempio, idrossido di alluminio o sucralfato) possono avere effetti simili, ma non sono stati sufficientemente studiati. (Raccomandazione debole, prove di qualità debole)

3c. Nei pazienti in cui la dose di LT4 somministrata è molto più alta del previsto, è opportuno valutare disturbi gastrointestinali, come la gastrite correlata all'*Helicobacter Pylori*, la gastrite atrofica o la celiachia; quando questi stati patologici vengono diagnosticati e poi trattati in maniera efficace, sono raccomandate una rivalutazione della funzione tiroidea e del dosaggio di LT4. (Raccomandazione forte, prove di qualità moderata)

Diversi disturbi gastrointestinali sembrano influenzare l'assorbimento di LT4 e di conseguenza i livelli di TSH, probabilmente attraverso l'impatto sull'acidità gastrica. La gastrite atrofica autoimmune è particolarmente frequente nei pazienti anziani con tiroidite di Hashimoto e ipotiroidismo (fino al 45% nei pazienti > 60 anni) così come la celiachia. Nel paziente celiaco la dieta priva di glutine riduce le quantità richieste di LT4.

Sono stati segnalati casi di aumentato fabbisogno di LT4 in pazienti con intolleranza al lattosio e giardiasi intestinale. Altri fattori associati con ridotto assorbimento sono l'età avanzata e l'obesità grave.

3d. Poiché l'utilizzo dei diversi brand di LT4 si può talvolta associare a valori differenti di TSH sierico, il cambiamento della formulazione di LT4 (altra marca o generico) dovrebbe essere seguito da una nuova valutazione del TSH sierico. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

È probabile che in questo caso i diversi valori di TSH sierico siano dovuti a differente assorbimento.

3e. Gli estrogeni e gli androgeni e altri farmaci (tabella) possono alterare i livelli degli ormoni tiroidei agendo sulle proteine di trasporto. È consigliabile valutare i livelli del TSH sierico all'inizio o all'interruzione della terapia con questi **farmaci**. Il TSH andrebbe rivalutato anche in pazienti in terapia con inibitori della tirosin-chinasi, in quelli in cui venga iniziato trattamento con fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, rifampicina e sertralina. Tutti i farmaci che possono alterare l'attività delle desiodasi possono, di conseguenza, alterare la produzione ormonale. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità).,

Farmaci che modificano le proteine di trasporto per gli ormoni tiroidei	
Aumentano TBG	Estrogeni Tamoxifene, raloxifene Clofibrato Oppiacei Mitotano Fluorouracile e capecitabina
Diminuiscono TBG	Androgeni

4. DOSAGGIO DELLA LT4

4a. Al momento di decidere una **dose iniziale di LT4**, dovrebbero essere presi in considerazione: peso del paziente, massa magra, eventuale stato di gravidanza, eziologia dell'ipotiroidismo, valore di TSH, età e contesto clinico generale, compresa la presenza di malattie cardiache concomitanti. Il parametro appropriato per valutare la giusta dose del farmaco è il TSH sierico. (Raccomandazione forte, prove di qualità moderata)

La dose raccomandata di LT4 varia da 1.6-1.8 fino a 2.0-2.1 µg/kg di peso corporeo effettivo. Alcuni studi consigliano di decidere la dose di LT4 in base al peso corporeo ideale.

Le donne ipotiroidee in gravidanza richiedono di solito un aumento della dose dell'ormone all'inizio del primo trimestre.

4b. La terapia deve essere iniziata con la presunta dose sostitutiva intera o in alternativa con dosi più basse e con incrementi graduali della dose. (Raccomandazione forte, prove di qualità moderata)

Aggiustare il dosaggio in caso di grandi variazioni del peso corporeo, invecchiamento e gravidanza; la valutazione del TSH va fatta 4-6 settimane dopo ogni modifica del dosaggio.

4c. L'eccesso di ormoni tiroidei e i valori di TSH inferiori alla norma, in particolare < 0.1 mIU/L (**tireotossicosi iatrogena**) possono dare origine a effetti avversi quali fibrillazione atriale e osteoporosi (quest'ultima particolarmente nelle persone anziane e nelle donne in post-menopausa). (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

Purtroppo molti pazienti sono sovra-trattati con LT4 (il 36% dei soggetti > 65 anni presenta un valore basso di TSH). In questi soggetti e con questi valori, il rischio di fibrillazione atriale è tre volte maggiore rispetto a soggetti eutiroidei; allo stesso modo nelle donne in menopausa con un valore di TSH basso, è elevato il rischio di bassa densità ossea e fratture.

4d. I pazienti trattati con LT4 in maniera inadeguata possono avere effetti negativi sia sul profilo lipidico che sulla progressione delle malattie cardiovascolari. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

Questo può essere facilmente comprensibile in soggetti con ipotiroidismo severo. Un report recente ha suggerito che il trattamento dell'ipotiroidismo lieve riduce il rischio di eventi cardiaci nei pazienti di età fra i 40-70 anni, mentre non porta a nessun beneficio in pazienti > 70 anni.

Nei pazienti anziani il target terapeutico del TSH è più alto che nei pazienti giovani.

5. LT4 NELLE MALATTIE NON TIROIDEE

5a. La maggior parte dei pazienti trattati con LT4 tollera normalmente il farmaco, la cui composizione è uguale all'ormone prodotto fisiologicamente.

Vi sono soggetti che lamentano una serie di sintomi, tra cui mal di testa, palpitazioni, ansia, e altri sintomi non specifici, percepiti però come **reazioni avverse** al farmaco. Sono stati descritti rarissimi casi di allergia al colorante delle compresse, manifestatasi con eruzioni cutanee. L'intolleranza agli eccipienti contenuti nelle compresse di LT4 (quali lattosio, acacia o anche glutine) ha valore aneddótico e in questi (rarissimi) casi la compressa *softgel* (o la preparazione liquida) può risolvere il problema. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

5b. È sempre consigliabile valutare le condizioni mediche di base dei pazienti (come la malattia cardiaca aterosclerotica) al fine di stabilire obiettivi terapeutici realistici ed evitare riacutizzazioni o **comorbidità** sottostanti. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

Nelle patologie renali ed epatiche non sono necessarie modifiche della terapia con LT4, ma nella sindrome nefrosica la perdita con le urine di proteine di trasporto degli ormoni tiroidei (TBG, transtiretina, albumina) porta a una perdita di ormone tiroideo e di conseguenza può essere necessario aumentare il dosaggio di LT4.

Nella malattia cardiaca la terapia con ormone tiroideo, a causa degli effetti inotropi e cronotropi sul muscolo cardiaco, è una causa potenziale di angina. In questi casi le complicanze possono essere evitate iniziando la terapia con dosi basse del farmaco, aumentando in maniera graduale la posologia ed effettuando un attento monitoraggio cardiaco. *Con l'uso corrente di β -bloccanti, la maggior parte dei pazienti con malattia coronarica può essere trattata con LT4 senza difficoltà.*

5c. I problemi di **salute mentale**, quali depressione e disturbi di personalità, possono rendere più complicato il trattamento. Può rendersi necessario il consulto di uno specialista, qualora la gravità dei sintomi non sia sufficientemente spiegata dalla gravità della disfunzione tiroidea. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

BIBLIOGRAFIA

1. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [2014, 24: 1670-751](#).
2. Dorizzi R. Effetti dei farmaci sugli esami tiroidei. [Endowiki](#).