

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

6. LA TERAPIA CON LT4 IN CATEGORIE SPECIFICHE DI PAZIENTI

6a. Nei **sogetti anziani** la terapia può essere iniziata a dosi più basse. I livelli di TSH del soggetto > 65-70 anni sono più elevati che nei più giovani; talvolta però il ridotto assorbimento intestinale, malattie concomitanti o l'uso di altri farmaci possono richiedere la somministrazione di dosi di LT4 paragonabili a quelle dei soggetti più giovani. Gli anziani sono più suscettibili agli effetti negativi dell'eccesso di ormone tiroideo, per cui in questa popolazione è essenziale evitare la tireotossicosi iatrogena. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata) Nelle persone anziane, vi è l'esigenza di dosi più basse di ormone, legate al metabolismo della T4. Inoltre, nei pazienti > 80 anni il valore del TSH sierico da raggiungere con la terapia dovrebbe essere probabilmente innalzato. Dati osservazionali mostrano un tasso di mortalità ridotto e un migliore benessere generale in soggetti anziani con livelli di TSH superiori al *range* di riferimento, così come altri dati mostrano che negli anziani le concentrazioni di FT4 più elevate si associano a maggior mortalità. Non esiste nessuno studio randomizzato di controllo sul trattamento con LT4 in pazienti anziani con ipotiroidismo.

Sulla base delle attuali evidenze, in soggetti > 70-80 anni, è ragionevole mantenere il TSH sierico su un obiettivo di 4-6 mIU/L. La terapia nell'anziano deve essere comunque attentamente monitorata.

6b. Le donne in **gravidanza** con ipotiroidismo manifesto dovrebbero ricevere una dose di LT4 finalizzata a ottenere una concentrazione di TSH nel *range* di riferimento specifico per quel trimestre.

Secondo gli autori, i livelli sierici di TSH devono essere valutati all'incirca ogni mese durante la prima metà della gravidanza, eseguendo poi un'ulteriore valutazione durante la seconda metà della gravidanza (*gli autori parlano genericamente di un ulteriore dosaggio da effettuare nella seconda metà della gravidanza, probabilmente non ritenendo una necessità assoluta il mantenimento dei valori di TSH entro limiti molto ristretti, come avviene nella prima metà della gravidanza*).

Per le donne ipotiroidiche già in trattamento con terapia sostitutiva, gli autori suggeriscono, alla conferma della gravidanza (*prima dei risultati di una corretta valutazione ormonale e in maniera del tutto empirica*) l'opportunità di aggiungere due ulteriori dosi della dose corrente di LT4, da somministrare in giorni diversi della settimana. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

L'ipotiroidismo manifesto è associato a un aumentato tasso di complicanze materne, tra cui la diminuzione della fertilità, l'aumento di aborto spontaneo o parto prematuro, ipertensione ed emorragia *post-partum*. L'ipotiroidismo è associato ad aumentato rischio di complicanze fetali e infantili, quali parto prematuro, basso peso alla nascita e deficit cognitivi irreversibili.

6c. Nei **neonati** o nei **bambini**, qualora lo **screening neonatale** risulti **positivo**, in attesa del risultato dei test di conferma bisogna iniziare immediatamente la terapia sostitutiva con LT4 (10-15 µg/kg/die). Per i neonati con grave ipotiroidismo congenito possono essere necessarie dosi più elevate.

Scopo della terapia è di mantenere la FT4 sierica nella metà superiore del range di riferimento pediatrico e il TSH sierico nella metà inferiore. (Raccomandazione forte, prove di qualità alta)

Tutti i bambini con ipotiroidismo manifesto dovrebbero ricevere la terapia sostitutiva con LT4 per normalizzare i parametri biochimici e far regredire segni e sintomi di ipotiroidismo. (Raccomandazione forte, prove di qualità alta)



6d. Nei **bambini con ipotiroidismo subclinico**, a causa dei bassi rischi della terapia sostitutiva, è ragionevole iniziare subito il trattamento, per evitare ogni rischio potenzialmente negativo su crescita e sviluppo. Il trattamento non è generalmente consigliato quando il TSH è 5-10 mIU/L. Per i pazienti con ipotiroidismo subclinico e TSH > 10 mIU/L, con segni e sintomi già presenti di ipotiroidismo e/o fattori di rischio associati con la progressione della malattia, è ragionevole iniziare la terapia sostitutiva con LT4. (Raccomandazione debole, prove di qualità bassa)

La **gestione dell'ipotiroidismo nei bambini** è simile a quella negli adulti, con la differenza fondamentale che nel bambino la funzione tiroidea normale è un requisito importante per la crescita e lo sviluppo cognitivo.

La disgenesia tiroidea è l'eziologia più comune dell'**ipotiroidismo congenito** e colpisce tra 1:2000 e 1:4000 nati. Non vi è alcun consenso sulla dose iniziale ottimale di LT4: la terapia a basse dosi è definita in un *range* di 5-10 µg/kg/die, mentre regimi ad alte dosi sono definiti in un *range* di 10-15 µg/kg/die. Una revisione sistematica della letteratura non ha riportato nessuna associazione tra la dose iniziale della terapia con LT4 e il quoziente intellettivo (QI) medio standardizzato raggiunto tra 1 e 14 anni. Vi sono dati contrastanti che mostrano punteggi di QI più alti associati a dosi iniziali più elevate. C'è un ragionevole accordo nel ritenere che il maggiore impatto sul risultato neuro-cognitivo dipenda dalla gravità dell'ipotiroidismo congenito alla diagnosi (livello massimo di TSH) e dalla lunghezza del tempo necessario per raggiungere una normale funzione tiroidea. In aggiunta al valore elevato di TSH, una radiografia planare del femore distale può aiutare a determinare la gravità dell'ipotiroidismo: un diametro del nucleo osseo < 3 mm nel neonato a termine si associa a ipotiroidismo più grave e riduzione dello sviluppo psico-motorio nel primo anno di vita.

Il risultato ottimale sembra raggiunto quando i livelli di ormone tiroideo vengono normalizzati entro 2 settimane dall'inizio della terapia. L'avvio con dosi di 10-15 µg/kg/die dovrebbe normalizzare l'FT4 entro 2-3 settimane, mentre dosi < 8 µg/kg/die richiedono 6-8 settimane. L'approccio più ragionevole è, verosimilmente, una personalizzazione della terapia in base ai valori di TSH ed FT4 (*i lavori citati nella bibliografia, tutti prodotti in un periodo che va dal 2005 al 2007, parlano genericamente di T4: mentre i valori di T4 totale possono essere influenzati dalla quantità di proteine plasmatiche leganti gli ormoni tiroidei, la misurazione di FT4, indipendente da questo fattore, risulta più attendibile a fini diagnostici*).

Lo scopo del trattamento è mantenere il livello di FT4 nella metà parte superiore del range di riferimento per età e il TSH in quella inferiore (cioè 0.5- 2.0 mIU/L).

La LT4 dovrebbe essere somministrata sempre alla stessa ora schiacciata e mescolata con un po' d'acqua o di latte (materno o latte non di soia). Dovrebbero essere evitati soia, ferro, calcio, gocce per le coliche addominali (simeticone) e tutto ciò che possa diminuire l'assorbimento della LT4.

Non è stata abbastanza studiata nei bambini l'aggiunta di T3 alla LT4, ma vi sono dati che dimostrerebbero una normalizzazione del TSH (*il riferimento è un lavoro che prende in considerazione bambini con ipotiroidismo congenito con elevati valori di TSH malgrado un valore normale di FT4; i dati riportati nel lavoro suggeriscono che la spiegazione dei valori elevati di TSH sia legata a una diminuzione, a livello ipofisario, del feed-back negativo a causa di più bassi livelli di FT3*).

Per i pazienti con grave ipotiroidismo congenito, la valutazione di FT4 e TSH dovrebbe essere mensile durante i primi 6-12 mesi di vita e dovrebbero essere attentamente seguiti la crescita e lo sviluppo lineare in collaborazione con i pediatri.

Per i pazienti con **ipotiroidismo congenito lieve** che non hanno richiesto variazioni nella posologia della LT4 nei primi 3 anni di vita, è ragionevole provare a sospendere la terapia per determinare se l'ipotiroidismo congenito sia transitorio o permanente: è considerato permanente se, ripetendo il dosaggio dopo 4-6 settimane di interruzione della terapia, il TSH tende a innalzarsi e la FT4 a diminuire (*per ulteriori informazioni, è opportuno fare riferimento alla recente consensus della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica*).

La causa più comune di **ipotiroidismo acquisito** è la tiroidite autoimmune; tale patologia è più comune nelle femmine e durante l'adolescenza se ne osserva un aumento dell'incidenza. I segni clinici più comuni di ipotiroidismo acquisito sono la mancata crescita lineare e il concomitante ritardo dell'età ossea. Eccezionalmente, i bambini possono presentare un grave ipotiroidismo, con valori di TSH > 1000 mIU/L. *L'eziologia più comune è l'insorgenza tardiva di ipotiroidismo congenito o la diagnosi ritardata di ipotiroidismo autoimmune.* A parte il ripristino dell'eutiroidismo, i diversi approcci terapeutici non hanno ottenuto un miglioramento rilevante dell'altezza definitiva: avvio della terapia con basse dosi di LT4 e aumento graduale della dose, aggiunta di agonisti del GnRH se i segni di pubertà o il ritmo di avanzamento puberale appaiono troppo rapidi.

Nell'**ipotiroidismo subclinico** non esiste un consenso su quando iniziare il trattamento. La maggior parte dei pazienti pediatrici non progredisce verso l'ipotiroidismo conclamato e il mancato trattamento non sembra esporre il bambino a maggiori rischi. In un ampio studio retrospettivo su 121.052 pazienti pediatrici di età compresa fra 6 mesi e 16 anni, il 73.6% dei soggetti con TSH compreso fra 5.5 e 10 mIU/L lo normalizzava in 5 anni di *follow-up*. In soggetti con TSH > 10 mIU/L, il valore si normalizzava nel 40%, si riduceva nel 33%, mentre si manteneva patologico o aumentava solo nel 25%. La presenza di anticorpi anti-TPO aumenta di 3.4 volte il rischio di sviluppare ipotiroidismo. Tuttavia, dopo 3 anni di *follow-up*, il 78% dei soggetti con tiroidite di Hashimoto e l'86% dei pazienti con iperTSH isolato non avevano sviluppato ipotiroidismo. In conclusione, nella popolazione pediatrica, non esistono dati in letteratura che dimostrino un aumento del rischio di progressione e/o conseguenze negative associate all'ipotiroidismo subclinico nel breve o nel lungo termine (*effetti negativi sulla crescita lineare e aumento del rischio cardiovascolare, disturbi comportamentali o problemi cognitivi*).

Il rientro dei valori di TSH nel *range*, osservato in pazienti pediatrici obesi con ipotiroidismo subclinico (> 5.5-10 mIU/L), può verificarsi anche solamente con la perdita di peso, a suggerire che le alterazioni dell'asse tiroideo siano conseguenza piuttosto che causa di obesità.

Diversi sottogruppi di pazienti sembrano trarre beneficio dalla terapia con LT4, per cui la decisione se iniziare il trattamento non dovrebbe essere basata solo sul livello di TSH ma anche sul "contesto clinico" del paziente, età ed eventuale rischio di progressione (ad esempio, nonostante non esistano dati prospettici in merito, i pazienti con Ipotiroidismo sub-clinico e aumento del colesterolo totale e della frazione LDL sembrano trarre giovamento dalla terapia con LT4).

La terapia con LT4 dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti pediatrici con anamnesi di esposizione a radiazioni per il trattamento di patologie benigne o maligne non tiroidee, a causa di un maggiore rischio di progressione dell'ipotiroidismo da sub-clinico a conclamato. Vi sono prove che suggeriscono un minor rischio di formazione di noduli tiroidei in corso di terapia con LT4.

6e. Se la prescrizione della LT4 quotidiana non riesce a mantenere il TSH nel *range* di normalità, è possibile prendere in considerazione la **mono-somministrazione settimanale del farmaco**, cioè l'assunzione in unica soluzione della stessa dose cumulativa di farmaco adoperata nel corso della settimana (*questo specialmente in individui che hanno difficoltà nel mantenere una buona adesione alla somministrazione giornaliera del farmaco*). (Raccomandazione debole, prove di qualità bassa)

Quando non si riesce a mantenere nei limiti il valore di TSH, va considerata la possibilità di una scarsa aderenza alla terapia. Nel caso di TSH elevato e valori normali/alti di FT4 si possono prendere in considerazione cause rare quali la sindrome da ridotto assorbimento della T4, l'adenoma TSH-secernente, il macro-TSH (*TSH legato a una globulina con peso molecolare > 100 KDa, che non viene filtrato dal rene; costituisce l'1.6% degli ipotiroidismi sub-clinici*), ma nel 22% dei casi il motivo reale è il mancato rispetto della prescrizione terapeutica. L'assunzione regolare dell'ormone può essere difficile nei soggetti che devono ingerire più farmaci o farmaci che richiedono particolari modalità d'assunzione, ma possono anche essere presenti problemi psichiatrici, di alfabetizzazione e/o di comprensione dei benefici della terapia (*tra le cause più frequenti nella pratica di tutti i giorni*).

A volte è preferibile una gestione non corretta dell'assunzione del farmaco piuttosto che una mancata assunzione. Per questi motivi è stata proposta sia la mono-assunzione (in un solo giorno della settimana l'intera dose settimanale), che la somministrazione bisettimanale (*tale suggerimento fa riferimento a pochi case report e a un unico lavoro che prende in considerazione gli effetti su 23 pazienti trattati*). Queste modalità provocano un picco di LT4 della durata di 24 h, un minore controllo sul colesterolo, ma nessuna variazione nel benessere complessivo e nei livelli di SHBG, osteocalcina e parametri cardiaci.

7. CONCENTRAZIONI DELLA T3 E DELLA T4

7a. Le variazioni della concentrazione sierica di T3 all'interno del range di riferimento hanno rilevanza fisiologica o clinica? Concentrazioni leggermente diminuite di T3 hanno significato clinico? Il significato è sconosciuto.

Gli studi sugli animali suggeriscono che l'organismo cerca tendenzialmente di mantenere invariati i livelli di T3 tramite molteplici meccanismi omeostatici. Gli esperimenti su roditori mostrano che il mantenimento di livelli di T3 circolante è di primaria importanza nell'omeostasi dell'asse tiroideo.

L'interesse per l'utilizzo di terapie combinate (vedi raccomandazione 13) o della T3 in mono-terapia (vedi raccomandazione 14) sembrano indicare l'importanza dei livelli di T3. Questo concetto potrebbe portare a un cambiamento nel tradizionale modo di pensare la terapia. Secondo il modello attuale, il bersaglio della terapia è la normalizzazione del TSH sierico, mentre la T3 sierica non viene controllata. Alcuni dati sull'uomo suggeriscono che il mantenimento di concentrazioni sieriche di T3 abbia importanza fisiologica. Nell'ipotiroidismo primario lieve, la T3 nel siero viene mantenuta normale a fronte di valori bassi di T4 e di un TSH mediamente elevato. I livelli di T3 ed FT3 in soggetti adulti sani variano in modo circadiano, ma la terapia non riesce a replicare tale ritmo. Nei vari studi presi in esame sembra emergere che si riesca a raggiungere meglio la normalizzazione dei valori di TSH con la combinazione della terapia di LT4 e liotironina (*questo potrebbe essere spiegato dalla presenza nell'ipofisi di recettori per gli ormoni tiroidei di tipo β , che hanno un'alta affinità di legame con la T3*).

7b. La terapia con LT4, che normalizza i livelli di TSH, è capace di normalizzare anche i livelli di T3?

Gli ipotiroidi trattati con una dose di LT4 in grado di normalizzare il TSH, possono avere concentrazioni di T3 nella parte bassa o al di sotto del range di riferimento. Non è noto se il fatto che la terapia con LT4 non riesca a fornire al paziente concentrazioni fisiologiche di T3 si traduca in una mancata scomparsa dei sintomi di ipotiroidismo. In tutti gli studi presi in esame, nei pazienti trattati con LT4 l'FT4 era relativamente elevata così come il rapporto FT4/T3 o il rapporto FT4/FT3. Non si sa se l'alterazione di questi parametri abbia conseguenze.

7c. Ci sono casi particolari in cui sembra esserci una discordanza tra lo status degli ormoni tiroidei a livello ipofisario, come risulta dal TSH sierico, e lo status tiroideo di altri tessuti, come indicato da bio-marcatore diversi. Il significato clinico di questo dato non è noto.

In condizioni fisiologiche normali, il segnale dell'ormone nei vari organi e tessuti è finemente modulato a livello dell'organo bersaglio, con diverse conseguenze biologiche.

Alcuni dati contrastano con la teoria che un valore normale di TSH sierico indichi eutiroidismo in tutti i tessuti. Un monito sull'utilizzo del TSH come unico indicatore dello stato sistemico degli ormoni tiroidei può derivare dall'osservazione che in alcuni soggetti ipotiroidi trattati con LT4 il TSH rimane normale, ma questi possono avere un elevato rapporto T4:T3, anche quando i livelli di T3 sono inferiori al range normale. In questi soggetti è possibile che, a livello ipofisario, la bassa T3 sia contro-bilanciata dalla maggiore quantità di T4. Tuttavia, non si sa se tutti gli altri tessuti, con la loro diversa espressione di desiodasi, trasportatori e recettori degli ormoni tiroidei, possano mantenere normale il segnale ormonale di fronte a questo alterato rapporto T4:T3, specialmente quando la T3 è bassa (*in sostanza alcuni soggetti possono avere un TSH nella norma perché a livello ipofisario i valori bassi di T3 possono essere contro-bilanciati da una maggiore conversione in T4, ma tale condizione può non essere presente in tutti i tessuti e il segnale ormonale di conseguenza essere alterato*).

Altri esempi di situazioni in cui i valori di T3 possono essere bassi a fronte di un TSH sierico normale sono il digiuno e la *polar T3 syndrome* (condizione riscontrata negli esploratori polari, causata da una riduzione dei livelli di T3. I suoi effetti sono perdita di memoria, deficit cognitivo e disturbi dell'umore).

La conclusione di numerosi studi è che il TSH non può essere l'unico standard per valutare l'eutiroidismo, ma che dovrebbero essere valutati anche i livelli di T3.

Le sindromi cliniche di resistenza all'ormone tiroideo (RTH), causate da mutazioni inattivanti in TR α (RTH- α) o TR β (RTH- β), potrebbero forse essere considerate come un particolare esempio di come il TSH può non necessariamente riflettere il segnale dell'ormone tiroideo in altri tessuti.

7d. Sottogruppi di pazienti (ipotiroidi obesi, depressi, dislipidemiche o atireotici)

Le prove sono insufficienti a indicare che in questi gruppi la terapia con LT4 dovrebbe essere mirata a raggiungere livelli normali–alti di T3 o normali–bassi di tireotropina. (Raccomandazione forte, prove di qualità moderata)

Gli aggiustamenti del dosaggio con il conseguente raggiungimento di una concentrazione di T3 più elevata non portano diminuzione di peso o BMI e non migliorano il benessere psico-fisico del paziente, anche se possono, eventualmente, ridurre la colesterolemia. L'uso della terapia combinata LT4-T3 non ha mostrato alcun vantaggio nella riduzione del peso corporeo, nel miglioramento del profilo lipidico o dei sintomi come ansia e depressione.

8. LA TERAPIA CON LT4 NELL'IPOTIROIDISMO SECONDARIO

8a. L'obiettivo terapeutico biochimico primario per il trattamento con LT4 dovrebbe essere mantenere i valori di FT4 nella metà superiore del *range* di riferimento. Tuttavia, il *target* può essere ridotto nei pazienti più anziani o in quelli con comorbidità, che possono essere a più alto rischio di complicanze da eccesso di ormoni. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

L'ipotiroidismo secondario (centrale) è caratterizzato da un'insufficiente produzione ipotalamo-ipofisaria di TSH. Questa patologia colpisce 1:100.000 individui e rappresenta una piccola percentuale di tutti i casi di ipotiroidismo. In questi casi il dosaggio del TSH non rappresenta un valido test di monitoraggio.

Un RCT ha incrociato i dati derivanti da pazienti trattati con una dose "empirica" di LT4 scelta dal proprio medico curante (media 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) e da pazienti trattati con una dose adattata al peso corporeo (1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$). Quest'ultima si è dimostrata migliore nel portare i valori di FT4 nella parte superiore del *range* di riferimento: ciò si è associato a minor peso corporeo e BMI, valori più bassi di colesterolo, minor numero di segni clinici di ipotiroidismo sulla base del punteggio Zulewski (*vedi testo integrale*) e CPK più bassa. Non sono state osservate differenze nel benessere e nella funzione cognitiva.

8b. Anche se utili, i parametri clinici per valutare l'**adeguatezza** della terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo secondario mancano da soli di sensibilità e specificità e sono comunque secondari alla valutazione della FT4. (Raccomandazione debole, prova di qualità moderata)

8c. Gli unici parametri biochimici tiroidei utili per la gestione della terapia sostitutiva sono i livelli degli ormoni tiroidei stessi; i **marcatori tissutali** dell'azione dell'ormone tiroideo, possono essere usati a complemento. (Raccomandazione debole, prove di qualità bassa)

In sintesi, anche se nei pazienti con ipotiroidismo secondario l'aumento dei livelli degli ormoni tiroidei correla con alcuni parametri biochimici, non sono disponibili studi a lungo termine sul loro uso.

9. SODDISFAZIONE DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON LT4

9a. Sono stati utilizzati numerosi **strumenti per valutare lo stato di salute** percepito, il benessere, la qualità della vita, anche se non tutti sono stati convalidati e alcuni non sono adatti per studiare l'impatto della terapia sostitutiva con LT4. Sono comunemente impiegati i parametri lipidici, mentre ecocardiografia, test da sforzo cardio-polmonare e misurazione della velocità dell'onda sfingica sono utilizzati principalmente nella ricerca, così come test neuro-muscolari e cognitivi. Mancano dati per quanto riguarda sensibilità e specificità degli strumenti utilizzati nel *setting* clinico "di ogni giorno". Sono necessari ulteriori studi per determinare se e come combinare strumenti psicologici generali di *screening*, strumenti specifici per l'ipotiroidismo e valutazioni di laboratorio della funzionalità tiroidea per misurare l'impatto della terapia sostitutiva con LT4 sul benessere psicologico o nella soddisfazione per il trattamento. Una combinazione di questi strumenti può essere utilizzata nel contesto della ricerca. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

9b. Quale approccio dovrebbe essere adottato in pazienti trattati per l'ipotiroidismo che hanno **valori sierici di TSH normali ma non hanno ancora risolto i sintomi?**

Una minoranza di pazienti con ipotiroidismo (*circa il 10%*) con valori normali di TSH può percepire uno stato di salute non ottimale, la cui eziologia è poco chiara. *In questi casi è raccomandato il riconoscimento dei sintomi e la valutazione di cause alternative.* La ricerca dovrebbe evidenziare se vi siano specifici sottogruppi di popolazione trattati per l'ipotiroidismo che potrebbero beneficiare della terapia di combinazione. (Raccomandazione debole, prove di qualità bassa)

Il livello di TSH sierico non dovrebbe essere l'unico modo per valutare l'eutiroidismo, ma nella determinazione della dose ottimale di LT4 dovrebbero essere inclusi anche i sintomi clinici. In uno studio, i pazienti hanno avuto un miglioramento sintomatico con una dose di LT4 di 50 µg/die superiore alla loro dose ottimale, che ha portato il TSH sierico a valori più bassi (*dati di un altro studio hanno però mostrato che aumentando la dose di LT4 non vi era alcun effetto sui sintomi di ipotiroidismo*).

La domanda a cui questi studi non rispondono è il motivo per il quale alcuni pazienti con ipotiroidismo hanno ancora sintomi residui, nonostante i livelli di TSH rientrino nel *range* di riferimento. Per spiegare tali sintomi residui è stata invocata l'inadeguatezza della LT4 nel risolvere (*completamente*) i sintomi di ipotiroidismo. Potrebbero esserci altre spiegazioni, come la presenza di anticorpi anti-TPO *di per sé*, che in pazienti eutiroidei si può associare a sintomi che non vengono riferiti da pazienti eutiroidei senza positività anticorpale. Uno studio ha riscontrato una maggiore quantità di sintomi e peggiore qualità della vita in pazienti con titoli elevati di anti-TPO mentre un altro studio ha riportato una maggiore incidenza di sintomi di depressione.

10. USO DI LT4 IN INDIVIDUI EUTIROIDEI

10a. **Non esiste un razionale nell'uso della LT4 in pazienti con sintomi aspecifici**, simili a quelli di pazienti ipotiroidici, ma con eutiroidismo biochimico; in questi pazienti l'uso della LT4 non è più efficace del *placebo*. Inoltre la terapia non migliora nei soggetti eutiroidei peso, massa grassa, circonferenza vita e prestazioni fisiche. (Raccomandazione forte, prove di qualità alta)

10b. **Non esiste un razionale nell'uso della LT4 in pazienti eutiroidei con disturbo depressivo.** La maggior parte degli individui con depressione non presenta segni o sintomi di ipotiroidismo. Allo stesso modo la maggior parte degli individui con ipotiroidismo non presenta sintomi di depressione. (Raccomandazione debole, prove di qualità bassa)

10c. Sebbene l'ipotiroidismo sia spesso percepito come una causa di obesità da parte della popolazione, la maggior parte del guadagno in peso (*e quindi la perdita di peso con la terapia*) è dovuta alla ritenzione di liquidi. Non vi è alcuna significativa perdita di massa grassa, anche dopo la terapia di un grave ipotiroidismo, nonostante l'aumento del dispendio energetico a riposo.

Studi trasversali hanno dimostrato un aumento del BMI o del peso corporeo associati con l'aumento dei valori di TSH; l'autoimmunità di per sé può essere collegata con l'obesità e l'obesità può essere l'innescò per cambiamenti dei parametri della tiroide, ma è difficile stabilire precisamente causa ed effetto. Inoltre, il TSH può tornare a valori normali nei pazienti obesi dopo la perdita di peso.

Non c'è un razionale per l'uso di LT4 per il trattamento di pazienti eutiroidei affetti da obesità. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

10d. L'orticaria è spesso presente in pazienti con malattie tiroidee autoimmuni e specialmente in pazienti con tiroidite di Hashimoto (ne soffre il 25% di questi pazienti). Segnalazioni aneddotiche hanno suggerito che la terapia con LT4 può essere utile nel trattamento dell'orticaria nei soggetti eutiroidei con auto-anticorpi tiroidei positivi. Tuttavia, uno studio retrospettivo non ha mostrato alcun beneficio del trattamento con LT4 in pazienti ipotiroidei con malattie tiroidee autoimmuni (AITD), rispetto ai pazienti con orticaria senza AITD. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

10e. La tireotossicosi factitia deve essere curata sospendendo l'ormone tiroideo esogeno e operando una buona informazione del paziente o suggerendo il consulto di uno psichiatra. (Raccomandazione forte, prove di qualità bassa)

11. PROBLEMI ETICI NEL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

I principi etici e clinici nel trattamento dell'ipotiroidismo con LT4 ruotano attorno a due assiomi fondamentali della medicina: i Principi di Beneficenza e Non Maleficenza, che guidano l'analisi dei rischi/benefici nella pratica clinica, e tutelano i clinici da scelte differenti per soddisfare richieste inappropriate dei pazienti. Ulteriori obblighi etici riguardano le competenze professionali e l'onestà intellettuale.

Ci sono, infine, considerazioni etiche particolari per l'ambito prenatale e pediatrico. Riguardo queste particolari popolazioni, e per l'intera gamma di considerazioni etiche cliniche e professionali inerenti la tireologia, si rimanda alle *Clinical and Professional Ethics Guidelines* pubblicate dal Comitato Etico ATA.

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](#).