

L'AUMENTO DEL TSH NELLE MALATTIE CRONICHE NON TIROIDEE È "IPOTIROIDISMO SUBCLINICO"?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Un quadro ormonale caratterizzato da valori di TSH di 4.5-10 μ UI/mL (o addirittura 20, secondo alcune definizioni della letteratura) con normali livelli di FT4 ed FT3 viene definito "ipotiroidismo subclinico" e considerato indicativo di una ridotta funzione tiroidea. In presenza di un normale asse ipotalamo-ipofisi-tiroide-tessuti periferici, l'aumento del TSH riflette il tentativo dell'asse ipotalamo-ipofisi di mantenere una normale concentrazione di ormoni tiroidei a fronte di una minima insufficienza ghiandolare. Esistono anche condizioni (come l'obesità e l'età avanzata) in cui l'aumento del TSH è indipendente dalle concentrazioni di ormoni tiroidei, e può essere invece dipendere da alterato *set-point* ipotalamo-ipofisi-tiroide, ridotta attività biologica del TSH, *down-regulation* della deiodasi tipo 2 o, ancora, da farmaci o sostanze endogene o esogene, quali leptina, citochine, dopamina, glucocorticoidi.

In pazienti affetti da malattie croniche epatiche, renali o cardiache, non vi sono dimostrazioni che un quadro biochimico di ipotiroidismo subclinico esprima realmente una ridotta funzionalità tiroidea o preceda la comparsa di ipotiroidismo franco e, di conseguenza, se la terapia con L-tiroxina apporti dei benefici.

Nell'articolo recentemente pubblicato da Kaptein et al, gli autori hanno revisionato 351 articoli (di cui 4 longitudinali), per analizzare eziologia, incidenza, evoluzione temporale e significato clinico dell'aumento del TSH in pazienti con malattie croniche non tiroidee e utilità e *target* di un eventuale trattamento. Dai dati è emerso un **aumento di prevalenza di ipotiroidismo subclinico in pazienti con insufficienza renale cronica (1.6-28%), scompenso cardiaco (6-16%), cirrosi epatica (38%), epatopatia cronica HCV-relata (0-6% e 20% nei pazienti con positività Ab anti-TPO).**

I 4 studi longitudinali analizzati hanno inoltre descritto l'**andamento temporale** del TSH in pazienti con ipotiroidismo subclinico e malattie croniche non tiroidee con i risultati sotto-riportati:

- **scompenso cardiaco:** 20/452 pazienti mostravano TSH > 4 μ UI/mL. Dopo un *follow-up* di 6 mesi, il TSH si era normalizzato in 15 e persisteva > 4 μ UI/mL in 5. **In nessun paziente è stata documentata una progressione verso un quadro di ipotiroidismo.** Non vi era inoltre correlazione con la mortalità;
- **insufficienza renale in terapia dialitica:** 4/16 pazienti mostravano TSH > 8 μ UI/mL, senza evidenza di progressione dopo 14 mesi;
- **HCV:** 9/72 pazienti (tutte donne) presentavano Ab anti-TPO ad alto titolo e 2/72 ipotiroidismo con Ab negativi; dopo un anno di osservazione si è sviluppato ipotiroidismo in 3 pazienti che presentavano inizialmente Ab positivi ma TSH < 4 μ UI/mL. In un altro studio 12/207 pazienti presentavano TSH > 4 μ UI/mL; dopo 1 anno di *follow-up* 2/12 pazienti hanno sviluppato ipotiroidismo.

Infine, altri studi hanno focalizzato l'attenzione sulle **correlazioni cliniche** dell'ipotiroidismo subclinico e sugli effetti della terapia tiroxinica in pazienti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica e in pazienti con scompenso cardiaco, con **risultati contrastanti**.

Sulla base degli studi analizzati, gli autori sottolineano che **solo una minima percentuale di pazienti con malattie croniche non tiroidee e TSH elevato progredisce verso un ipotiroidismo franco**. L'aumento del TSH non sembra quindi causato da una ridotta funzione tiroidea e non dovrebbe essere definito "ipotiroidismo subclinico". La tabella 1 evidenzia possibili eziologie alternative.

Tabella 1 Possibili eziologie alternative all'ipotiroidismo subclinico dell'aumento di TSH
Malattia cronica
Interferenze farmacologiche
Ridotta attività biologica del TSH
Alterato <i>set-point</i> ipotalamo-ipofisi-tiroide



Elementi che possono far ipotizzare un effettivo danno tiroideo sono incremento progressivo del TSH, riduzione dei livelli di FT4 o presenza di Ab anti-TPO.

Per quanto riguarda gli aspetti clinici e terapeutici, i dati presenti in letteratura non sono sufficienti per definire conseguenze cliniche ed eventuali vantaggi di un trattamento con L-tiroxina. Se iniziata, la terapia con L-tiroxina deve essere adeguatamente modulata per evitare sovradosaggi. In particolare, in pazienti con patologie cardiovascolari, la dose iniziale consigliata è di 12.5–25 µg/die con piccoli incrementi (12.5–25 µg/die) ogni 6-8 settimane.

Gli autori propongono infine un possibile approccio al trattamento di pazienti con malattie croniche non tiroidee a seconda dei livelli di TSH (tabella 2).

Tabella 2		
Approccio clinico al trattamento		
TSH (µUI/mL)		Azioni consigliate
4.5-10	Escludere ipotiroidismo centrale	FT4 normale: osservazione
		FT4 ridotto: iniziare terapia con l'obiettivo di riportare nella norma i valori di FT4
10-20	Valutare Ab anti-TPO e quadro ecografico	FT4 normale: osservazione
		FT4 ridotto: considerare inizio terapia con l'obiettivo di riportare il TSH a valori di 5-10 µUI/mL
> 20		Iniziare terapia con l'obiettivo di riportare il TSH a valori di 5-10 µUI/mL

NB: il dosaggio dell'FT4 dovrebbe essere effettuato con ultrafiltrazione o dialisi all'equilibrio

In conclusione, **i dati presenti in letteratura non consentono di definire con chiarezza quale sia l'eziologia dell'aumento isolato del TSH in pazienti con malattie croniche non tiroidee.** Sono necessari ulteriori studi per definire se il quadro ormonale rispecchi effettivamente una ridotta funzione ghiandolare e possa quindi essere definito "ipotiroidismo subclinico" e per comprendere gli aspetti clinici e i *target* di un eventuale trattamento.

Bibliografia

1. Kaptein EM, LoPresti JS, Kaptein MJ. Is an Isolated TSH elevation in chronic nonthyroidal illness "Subclinical Hypothyroidism?" J Clin Endocrinol Metab [2014, DOI: org/10.1210/jc.2014-1850](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1850).
2. Biondi B. Ipotiroidismo subclinico. [Endowiki](#).