

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.
2. Biondi B. Ipotiroidismo subclinico. [Endowiki](#).