

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

SEZIONE II. TERAPIA DIVERSE DALLA SOLA LEVOTIROXINA

12. ESTRATTI TIROIDEI

La **LT4** deve essere considerata la cura d'elezione per i pazienti con ipotiroidismo primario e **deve essere preferita all'utilizzo di estratti tiroidei**, perché questi nel tempo possono porre potenziali problemi di sicurezza legati a valori sovra-fisiologici di tri-iodotironina.

L'uso di estratti di tiroide secca nell'ipotiroidismo si basa sull'ipotesi che tutte le molecole presenti nella ghiandola tiroide (*quindi non solo T3 e T4*) possono avere effetti importanti sul benessere del paziente. Non esistono studi controllati a lungo termine pubblicati sull'uso di estratto di tiroide secca. L'uso di estratto di tiroide non dovrebbe essere preso in considerazione in gravidanza. *La T4 è ritenuta essenziale per lo sviluppo del cervello fetale e nell'estratto di tiroide questa può essere inferiore a quella necessaria.* (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

13. TERAPIA CON COMBINAZIONE DI ORMONE SINTETICO E SUO RAZIONALE

È stato valutato il possibile vantaggio nell'uso di una terapia di combinazione (LT4 – liotironina):

- in soggetti eutiroidei sani o ipotiroidei in terapia sostitutiva con varianti genetiche (desiodasi, trasportatori di ormone tiroideo) che influenzano il livello sierico e tissutale di ormoni tiroidei;
- negli adulti che necessitano di un trattamento ormonale sostitutivo tiroideo per ipotiroidismo primario;
- negli adulti che necessitano di un trattamento ormonale sostitutivo tiroideo per ipotiroidismo primario che *non sono ben compensati* dall'assunzione di sola LT4.

La **conclusione** è (raccomandazione debole, prova di qualità moderata) che:

- i dati sono insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti clinicamente rilevanti di polimorfismi delle desiodasi o dei trasportatori sui livelli di ormone tiroideo nel tessuto (**13a**);
- non vi è una forte evidenza della superiorità della terapia combinata rispetto alla mono-terapia con LT4 (**13b**).

Attualmente le prove per sostenere l'uso di *routine* di una terapia combinata con LT4 e liotironina sono insufficienti (**13c**); in merito alla caratterizzazione genetica di polimorfismi della desiodasi tipo 2, attualmente non è raccomandato usare i test genetici come guida per scegliere la terapia (**13c**).

In una recente guida di pratica clinica, l'ETA ha anche affermato che "non ci sono prove sufficienti" che la terapia di combinazione LT4 e LT3 aiuti il paziente ipotiroideo meglio della mono-terapia con LT4 e che LT4 rimane il trattamento standard per l'ipotiroidismo.

14-15. UTILIZZO DELLA MONO-TERAPIA CON LIOTIRONINA E CON T3 AD AZIONE PROLUNGATA

Le conclusioni sono le seguenti.

- **14.** Anche se i dati di *outcome* a breve termine suggeriscono che la liotironina possa essere associata a effetti benefici su peso corporeo e assetto lipidico, sono necessari studi clinici a più lungo termine prima di considerare l'approvazione di una terapia con liotironina sintetica per l'uso clinico di *routine* **nei pazienti ipotiroidei**. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)
- **15a.** Sebbene esistano alcuni dati non controllati e randomizzati relativi al successo della liotironina in pazienti eutiroidei affetti da **depressione**, sono necessari studi controllati randomizzati *vs placebo* per definire in modo più completo il ruolo potenziale della liotironina in questa condizione. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)
- **15b.** Si sconsiglia l'uso terapeutico di liotironina sintetica nei pazienti eutiroidei **obesi** per la mancanza di dati controllati che ne dimostrino l'efficacia. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)



La terapia con T3 sintetica ha il vantaggio teorico di *by-passare* la conversione da T4 a T3, obbligatoria in caso di trattamento con LT4, e di erogare quindi direttamente il farmaco in forma bio-attiva ai vari organi/tessuti bersaglio dell'azione ormonale. Al contrario, uno svantaggio teorico della terapia con sola T3 è rappresentato dalla mancanza di T4 come serbatoio di substrato.

La terapia con sola T3 sembrerebbe più favorevole per i pazienti affetti da dislipidemia e obesità, ma al momento non vi sono prove sufficienti della superiorità di questa modalità rispetto alla terapia con LT4, soprattutto a causa del rischio di sovra- o sotto-dosaggio, con il conseguente rischio di tossicità cardiaca e scheletrica, e a causa della necessità di un rigoroso rispetto della tempistica di somministrazione del farmaco.

L'uso potenziale della T3 nel trattamento di disturbi dell'umore è accettato come coadiuvante della terapia anti-depressiva, per accelerarne l'inizio d'azione e potenziarne l'effetto.

16. TERAPIA SOSTITUTIVA CON FARMACI COMPOSTI A BASE DI LT4 O LIOTIRONINA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

Per farmaci composti si intendono quelli preparati da una farmacia specializzata che produce il farmaco seguendo le specifiche esigenze dei pazienti. Vantaggi teorici dei farmaci composti includono la possibilità di:

- cambiare la formulazione del farmaco (per esempio, da compressa a liquido a preparazione transdermica);
- escludere/includere eccipienti o coloranti specifici (il lattosio se un paziente è intollerante, l'eritrosina [colorante rosso] se il paziente è allergico);
- aggiungere aromi diversi per renderlo più appetibile.

Si possono inoltre preparare dosi specifiche di farmaci non disponibili in commercio. Non ci sono tuttavia linee guida o regolamenti che disciplinino la composizione di ogni farmaco specifico e l'esperienza e la coerenza per quanto riguarda gli ingredienti attivi possono variare nel tempo e tra i diversi farmacisti. Inoltre, i farmaci composti possono essere più costosi di formulazioni preparate commercialmente.

Si sconsiglia l'uso di routine degli ormoni tiroidei composti, perché non sicuri e per la mancanza di dati che ne dimostrino la superiorità rispetto ai preparati ormonali *standard*. Nel caso di allergia sospetta verso un eccipiente, può essere ragionevole considerare l'uso di prodotti composti, sebbene non sia ancora stato pubblicato alcuno studio controllato con questo approccio. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

Attualmente, l'uso potenziale di farmaci composti deve essere considerato solo se non vi sono alternative, ad esempio in caso di allergia a un eccipiente. Tuttavia, è teoricamente possibile che questa indicazione possa essere superata dalla disponibilità di LT4 in capsule di *gel* morbido. L'uso di una capsula di *gel* senza eccipienti sarebbe preferibile all'uso di LT4 composto.

17. RUOLO DEI NUTRACEUTICI NEI SOGGETTI IPOTIROIDEI O EUTIROIDEI

È sconsigliato l'uso di integratori alimentari, nutraceutici, o altri prodotti nei soggetti eutiroidei o come mezzo di trattamento dell'ipotiroidismo. Particolare attenzione va posta nei confronti dell'uso di iodio a dosi farmacologiche, a causa del rischio di tireotossicosi e ipotiroidismo in soggetti con tiroide sana ma predisposti a sviluppare patologia tiroidea. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

Nutraceutico, termine che deriva da "nutrizione" e "farmaceutico", non ha una "definizione normativa". Si tratta di integratori alimentari che *"contengono una forma concentrata di una presunta sostanza bioattiva, derivata da un alimento, ma ora presente in una matrice non alimentare e utilizzati per migliorare la salute, in dosaggi superiori a quelli ottenibili da normali alimenti"*.

L'ACE ha pubblicato una sintesi eccellente con le raccomandazioni delle linee guida per gli integratori alimentari e nutraceutici.

Alcuni integratori alimentari o nutraceutici pretendono di avere la capacità di migliorare la funzione della tiroide. Questi agenti possono essere assegnati a una delle seguenti categorie:

- sostanze contenenti iodio (es, *fucus*) possono avere diverse azioni sulla tiroide: l'eccesso di iodio può precipitare una disfunzione tiroidea, in particolare nei pazienti con autonomia funzionale della tiroide, tiroidite di Hashimoto o tiroide multi-nodulare. È necessaria una minima quantità di iodio (circa 150 µg/die) per la normale funzione tiroidea in soggetti eutiroidei al di fuori della gravidanza, ma quando lo iodio è utilizzato in dosi maggiori vi è la possibilità di provocare effetti avversi;
- la tirosina è un aminoacido che costituisce la base per la sintesi di T4 e T3; è stato ipotizzato che una supplementazione di tirosina negli individui eutiroidei migliorerebbe la funzione della tiroide. Tuttavia, come indicato nelle linee guida AACE "*l'ingestione di tirosina aumenta la produzione di ormoni tiroidei, esponendo al rischio di tireotossicosi iatrogena*";
- l'uso di vari analoghi degli ormoni tiroidei, acquistabili su internet, per migliorare la funzione tiroidea è questione molto controversa. Il TRIAC è un metabolita naturale della LT4, che ha una *significativa* azione metabolica. Può legarsi al recettore T3 e può diminuire la secrezione di TSH. La somministrazione di TRIAC in dosi farmacologiche può causare tossicità come quella provocata dagli ormoni tiroidei.

Quindi vi è una forte raccomandazione contro l'uso dei nutraceutici nonostante le prove di bassa qualità, perché ci sono rischi potenziali, ma pochi benefici dimostrati.

18. PROBLEMI ETICI NELLA VALUTAZIONE O PROGETTAZIONE DI STUDI CLINICI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

Vi sono dati sufficienti per risolvere il disaccordo relativo alla questione dell'efficacia della mono-terapia vs la terapia di combinazione o altre forme di terapia. Rimane l'incertezza professionale collettiva sull'efficacia e la sicurezza della terapia combinata contro la terapia *standard* (mono-terapia). *Gli autori asseriscono di non essere riusciti a trovare dati coerenti sufficienti a risolvere questi problemi.*

19. SINDROME DI WILSON

La sindrome della temperatura di Wilson sarebbe caratterizzata da stanchezza, ansia, depressione, mal di testa, insonnia e dolori muscolari, con bassa temperatura corporea, elemento che la distinguerebbe dalla sindrome da stanchezza cronica. *L'American Thyroid Association non ha trovato alcuna prova scientifica a sostegno dell'esistenza di "sindrome di Wilson".*

L'uso della terapia con T3 a dosi scalari è sconsigliato per la mancanza di dimostrazione di benefici e per il rischio di indurre tireotossicosi. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

SEZIONE III. PAZIENTI OSPEDALIZZATI

20. LT4 NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI

20a. Nei pazienti ospedalizzati con diagnosi nota di ipotiroidismo e TSH elevato, occorre tenere in considerazione l'**inizio o l'adeguamento della terapia sostitutiva** con LT4. Sono da prendere in considerazione fattori come grado di ipotiroidismo clinico e biochimico, comorbilità attive e dettagli nella somministrazione di LT4 (ad esempio, dosaggio, tempi e altri fattori che incidono sull'assorbimento). (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

20b. L'**obiettivo** della terapia sostitutiva con LT4 in pazienti non critici è la **normalizzazione** a lungo termine del **TSH**. Si consiglia di non titolare la dose di LT4 in base ai livelli di FT4, a meno che il TSH sierico non sia attendibile (come dopo un intervento chirurgico sull'ipofisi). (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

20c. Per i pazienti ricoverati, ma non gravemente malati, si raccomanda un **trattamento con LT4 orale**. Se questo non è fattibile, è possibile utilizzare altre vie enterali. Se c'è malassorbimento o ci sono altre ragioni cliniche per cui non può essere praticata la via orale, si può somministrare LT4 per **via endovenosa** finché non migliori l'assorbimento intestinale. Se si utilizza LT4 endovena, la dose equivalente è pari a circa il 75% della dose orale. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

20d. Per i pazienti ricoverati in condizioni non critiche che stanno per essere trattati con LT4, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità della presenza di **insufficienza surrenalica**. Se vi sono evidenze cliniche o biochimiche sufficienti per prendere in considerazione questa diagnosi, l'insufficienza surrenalica dovrebbe essere comunque esclusa o dovrebbe essere intrapreso un trattamento empirico. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

Quando un paziente con ipotiroidismo pre-esistente è ricoverato in ospedale, non è raro trovare livelli di TSH sierico anormali. Bisogna valutare attentamente se il trattamento dell'ipotiroidismo sia complicato da fattori precedenti al ricovero e/o relativi al ricovero stesso, come la non corretta somministrazione della terapia sostitutiva usuale o la somministrazione di farmaci che interferiscono con il suo assorbimento.

La situazione è molto più complicata se un paziente con ipotiroidismo pre-esistente sviluppa un'altra malattia. La **sindrome da bassa T3** (*anche nota come sindrome da malattia non tiroidea, NTIS*) si verifica quando pazienti con normale funzione tiroidea si ammalano gravemente. In questo contesto si verifica una depressione progressiva dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, tale che la T3 circolante diminuisce, seguita dal calo del TSH sierico e/o della T4, quindi, in alcuni pazienti più gravi, si riduce anche l'FT4. Nella pratica corrente, questi pazienti non vengono trattati con terapia ormonale sostitutiva. Al contrario, i pazienti con ipotiroidismo noto, quando si ammalano gravemente, nonostante anche loro possano presentare i cambiamenti fisiologici della NTIS, sono mantenuti in terapia sostitutiva. Va notato che un aumento della posologia della terapia sostitutiva con LT4 può comportare la normalizzazione del TSH senza una contestuale normalizzazione di T3 (presumibilmente a causa del metabolismo accelerato della T3).

Non appena i pazienti recuperano la criticità della malattia non tiroidea, può verificarsi un rimbalzo dei livelli di TSH. Così l'aggiustamento della dose sostitutiva richiede misurazioni seriate di TSH e correlazione con lo stato clinico generale.

Deve essere considerata la possibilità di insufficienza surrenalica, in quanto il trattamento dell'ipotiroidismo può accelerare il metabolismo del cortisolo. Ci sono state segnalazioni di casi di insufficienza surrenalica smascherata dalla terapia ormonale sostitutiva tiroidea.

21. COMA MIXEDEMATOSO

21a. Nel coma mixedematoso, la **terapia sostitutiva iniziale** con ormone tiroideo deve essere somministrata **ev**, iniziando con una dose di carico di 200-400 µg di LT4 (dosi più basse per i pazienti più piccoli, anziani e in quelli con una storia di malattia coronarica o di aritmia). Successivamente, può essere data una dose giornaliera di 1.6 µg/kg, ridotta al 75% se somministrata ev. Dopo il miglioramento clinico, si può passare alla terapia per via orale o altra via enterale (*se la via orale non può essere utilizzata*). (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

21b. Prima della somministrazione di LT4, utilizzare una **copertura empirica con glucocorticoidi** come parte della terapia iniziale per il coma mixedematoso, somministrando ev i glucocorticoidi a dosi appropriate. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

21c. Data la possibilità di riduzione della conversione della T4 a T3 nei pazienti con coma mixedematoso, in aggiunta alla LT4 può essere somministrata anche **liotironina ev**. Evitare le alte dosi di ormone, data l'associazione tra elevati livelli di T3 sierica e mortalità: si può iniziare con una dose di carico di 5-20 µg, seguita da una dose di 2.5-10 µg ogni 8 ore (dosi più basse nei pazienti più piccoli, anziani e con malattia coronarica o aritmia). La terapia deve essere continuata fino a quando il paziente dà chiari segni di ripresa. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

21d. Il trattamento con LT4 ev nei pazienti gravemente ipotiroidei può portare a **miglioramento** entro una settimana **dei parametri** cardiovascolari, renali, polmonari e metabolici. Le concentrazioni sieriche di T4 e T3 possono migliorare o normalizzarsi nello stesso periodo e il TSH in modo più graduale. Gli obiettivi terapeutici nel coma mixedematoso dovrebbero essere: migliorare lo stato mentale, la funzione cardiaca e la funzione polmonare. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

Il coma mixedematoso presenta un alto tasso di mortalità. La terapia sostitutiva con ormone tiroideo è di vitale importanza per la sopravvivenza di questi pazienti e deve essere istituita anche solo sulla base del sospetto clinico, senza ritardarla in attesa dei risultati delle indagini ormonali. La terapia va avviata subito (o incrementata qualora il paziente sia già in terapia), inizialmente con LT4, poi si può associare anche T3.

Va ricordato che il livello assoluto di TSH può non essere un indicatore accurato della gravità dell'ipotiroidismo, probabilmente a causa della soppressione variabile dell'asse ipotalamo-ipofisi legato alla malattia. Nei pazienti anziani si può osservare un minore aumento del TSH.

Oltre alla terapia empirica con glucocorticoidi, prima della quale dovrebbe idealmente essere eseguito un dosaggio del cortisolo sierico, va somministrata una copertura antibiotica ad ampio spettro.

22. "SINDROME DA MALATTIE NON TIROIDEE" (NTIS)

22a. Non è consigliato l'uso di LT4 nei pazienti ricoverati in ospedale per criticità non tiroidea. I pochi studi randomizzati controllati che hanno confrontato la terapia con LT4 vs "nessun trattamento" non hanno mostrato significativi benefici clinici e hanno sollevato problemi di sicurezza. (Raccomandazione forte, prova di qualità moderata)

22b. Non è consigliato l'uso della T3 nei pazienti ospedalizzati per malattia critica non tiroidea, anche se basse dosi di T3 non sembrano avere effetti dannosi, ma i dati che mostrano un beneficio clinico sono scarsi. (Raccomandazione debole, prova di qualità moderata)

22c. Non è consigliato l'uso di *routine* di T3 come terapia per i pazienti ospedalizzati con insufficienza cardiaca e basse concentrazioni di T3 sierica. (Raccomandazione debole, prova di qualità moderata)

Quando pazienti con normale funzione tiroidea si ammalano gravemente, si verifica un progressivo declino nella T3 circolante, seguita da diminuzioni di T4 e TSH se il decorso clinico non migliora. Questo modello si verifica indipendentemente dall'eziologia della malattia primaria, suggerendo un fisiologico ruolo adattativo. Tuttavia, il dibattito sull'opportunità della terapia sostitutiva è ancora in corso.

SEZIONE IV: L'USO DEGLI ANALOGHI

23. IN SOGGETTI EUTIROIDEI CON CONDIZIONI PATOLOGICHE LEGATE ALL'IPOTIROIDISMO

Anche se dati pre-clinici suggeriscono che l'uso di tiroideo-mimetici possa essere promettente per il trattamento in pazienti eutiroidei con condizioni patologiche correlabili all'ipotiroidismo (come la dislipidemia), è sconsigliato l'uso di tali farmaci al di fuori di un contesto di ricerca, per la mancata evidenza di chiaro beneficio e gli eccessivi effetti collaterali dei preparati attualmente disponibili. (Raccomandazione forte, prove di bassa qualità)

Molti analoghi hanno mostrato effetti potenzialmente benefici, ma sono stati osservati effetti collaterali significativi che hanno limitato l'entusiasmo per quanto riguarda il loro ulteriore sviluppo. Nessuno degli analoghi è stato testato in ampi studi clinici randomizzati in soggetti eutiroidei, e nessuno è stato approvato dalla FDA.

24. RESISTENZA ALL'ORMONE TIROIDEO

24a. Gli obiettivi terapeutici nei pazienti affetti da sindromi genetiche di resistenza all'ormone tiroideo (RTH) sono il miglioramento dei sintomi dell'ipertiroidismo causati dalla sovra-stimolazione da parte degli ormoni tiroidei dei recettori alfa (*presenti in cuore, cervello, muscolo scheletrico*) e al contempo la riduzione dei sintomi da ipotiroidismo causati dalla riduzione dei recettori beta (*presenti sulle cellule epatiche e ipofisarie*)(ricordiamo che la maggior parte delle forme di RTH è causata da mutazioni inattivanti il gene che codifica il recettore beta) (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

24b. Sebbene i dati preliminari suggeriscano che l'uso di TRIAC (*che ha una forte affinità per il recettore beta*) possa essere promettente in pazienti con sindromi genetiche da RTH, sono necessarie ulteriori ricerche prima che l'uso degli analoghi dell'ormone tiroideo possa essere raccomandato per questa indicazione. (Raccomandazione debole, prove di bassa qualità)

La letteratura sul trattamento della RTH è limitata a *case report*, data la rarità della sindrome. La maggior parte dei pazienti affetti da RTH può essere gestita in modo sintomatico con β -bloccanti selettivi per minimizzare i sintomi di ipertiroidismo. Il trattamento deve essere individualizzato per sintomi e segni del paziente e nessun valore degli ormoni tiroidei o livello di TSH può essere definito *a priori* come obiettivo di un'adeguata sostituzione.

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.