

TIREOPATIE NELL'ANZIANO

INTRODUZIONE

Le patologie tiroidee hanno **elevata frequenza** nella popolazione anziana.

La maggior parte di queste patologie è presente fin dall'età giovanile, ma a volte viene riscontrata occasionalmente in età avanzata nel corso di altri accertamenti. Poche tireopatie sono caratteristiche dell'anziano, come alcuni istotipi particolarmente aggressivi di carcinoma.

Molto spesso, le alterazioni funzionali della tiroide si presentano in una forma subclinica o asintomatica, per cui ne può conseguire un notevole ritardo nella diagnosi. Inoltre, alcune apparenti alterazioni funzionali tiroidee sono in realtà espressione di adattamenti funzionali della ghiandola a concomitanti malattie sistemiche frequenti nell'anziano. I principali studi di popolazione mostrano, infatti, come i valori di TSH aumentino con l'età, mentre in numerosi altri studi i valori del TSH si presentano ridotti nei soggetti di età avanzata.

Per queste ragioni la reale prevalenza delle tireopatie nell'anziano non è a oggi ben conosciuta, e la presentazione clinica delle disfunzioni tiroidee nella popolazione di età avanzata è stata raramente valutata in maniera sistematica.

NODULO

La patologia nodulare tiroidea è di frequente riscontro nell'anziano. Questo dato è dovuto al reale aumento con l'età della "degenerazione" nodulare della ghiandola (verosimile epifenomeno dell'invecchiamento della stessa), ma può essere spiegato anche come conseguenza dell'elevato numero di esami strumentali a cui un anziano si sottopone, da cui deriva il **riscontro incidentale** di irregolarità strutturali, spesso di entità clinica irrilevante. Il diffuso impiego di esami del collo, come l'ecocolor-doppler dei vasi epiaortici, è la prima causa di questa vera e propria "epidemia" di noduli tiroidei: fino a 2/3 dei soggetti anziani studiati ecograficamente presenta un piccolo nodulo tiroideo. Pur se la grande maggioranza dei noduli individuati nel paziente anziano è priva di significato patologico, è comunque necessario approntare un programma diagnostico che consenta di inquadrare correttamente il problema. Per prima cosa occorre **valutare la necessità/opportunità** di un **approfondimento sulla natura del nodulo** (individuazione delle forme neoplastiche) **e sullo stato funzionale** della ghiandola. Solo se strettamente necessario, alla definizione diagnostica seguirà una terapia.

Il gozzo dell'anziano è quasi sempre multinodulare, e richiede la selezione delle aree da analizzare con esame citologico da agoaspirato. Nella scelta delle lesioni da aspirare, come nelle altre fasce d'età, bisogna attenersi alle indicazioni delle più recenti linee guida, che valorizzano lo studio delle caratteristiche ecografiche dei noduli, e raccomandano la selezione del/i nodulo/i sulla base dei parametri ecografici di sospetto.

Il gozzo multinodulare dell'anziano non raramente condiziona una tireotossicosi di lieve entità. Gli ipertiroidismi subclinici sono tipici di questa fascia di età e frequentemente correlati ad aree di autonomia funzionale (*vedi sotto*).

L'**approccio** al nodulo tiroideo nell'anziano deve tenere conto della maggiore aggressività dei carcinomi tiroidei in questa popolazione, e necessita dunque di una tempestiva definizione diagnostica. L'iter comprende dunque l'anamnesi tiroidea personale e familiare, l'esecuzione di un'ecografia tiroidea mirata allo studio delle caratteristiche di sospetto del nodulo, e il dosaggio di TSH, FT₄ e calcitonina. In presenza di TSH soppresso, può essere utile la scintigrafia tiroidea.

Il trattamento soppressivo con tiroxina non è giustificabile negli anziani. **Il gozzo nodulare normofunzionante non deve essere trattato farmacologicamente**, perché i ben noti effetti collaterali della tiroxina (specie su cuore e osso) superano di gran lunga gli ipotetici benefici.

CARCINOMA

L'incidenza della patologia neoplastica della tiroide tende ad aumentare con l'età, con un picco intorno ai 45-50 anni; un'analisi più accurata fa notare, per le forme meno differenziate, lo spostamento in avanti dell'età media di diagnosi. Alcune forme neoplastiche rare (carcinomi anaplastici, linfomi e metastasi) sono quasi esclusive della popolazione anziana. Il carcinoma tiroideo è **più aggressivo** nei vecchi non solo per la maggiore incidenza di sottotipi più aggressivi (insulare, a cellule di Hürthle, anaplastico, ...), ma anche perché l'**età** è riconosciuta dai maggiori sistemi di stadiazione come **fattore prognostico negativo indipendente**, anche nei carcinomi ben differenziati. Le ragioni di questa peculiarità del tumore tiroideo non sono completamente chiare e sono state avanzate numerose teorie per spiegarne la prognosi peggiore:

- i livelli medi di TSH più alti nei soggetti anziani potrebbero favorire la progressione neoplastica;
- l'elevazione delle gonadotropine nelle donne in menopausa potrebbe favorire la crescita del tumore attraverso la stimolazione del recettore del TSH (l' α -subunità di LH ed FSH è identica a quella del TSH);
- le variazioni genetiche della cellula neoplastica del paziente anziano possono condizionare l'aggressività della neoplasia e la risposta alle terapie;
- la capacità di iodocaptazione del tessuto neoplastico nel paziente anziano è inferiore a quella dei pazienti giovani, con ovvie ricadute negative sulla curabilità del tumore.

Nell'**approccio terapeutico** al carcinoma tiroideo nell'anziano è opportuno attenersi a specifici accorgimenti.

- La maggiore aggressività del tumore tiroideo nell'anziano richiede un'accurata stadiazione pre-operatoria, in grado di indicare l'opportunità di un intervento più radicale (tiroidectomia totale ed eventuale linfadenectomia locoregionale). In questo ambito l'ecografia del collo riveste il ruolo principale.
- Se non espressamente controindicata per altre patologie concomitanti (severa insufficienza renale, ecc.), c'è sempre indicazione alla terapia ablativa con ¹³¹I, fatta eccezione per le varianti meno aggressive del carcinoma papillifero unifocali di diametro < 1 cm.
- Il trattamento radiometabolico con ¹³¹I dovrebbe essere effettuato previa stimolazione con rhTSH quando le condizioni generali del paziente anziano e la presenza di patologie concomitanti sconsigliano l'instaurarsi di una condizione d'ipotiroidismo.
- Nella terapia tiroxinica soppressiva devono essere sempre tenute in debito conto le condizioni generali del paziente e la presenza di patologie concomitanti che potrebbero risentirne negativamente (sistema cardiocircolatorio, apparato osteoarticolare).

IPOTIROIDISMO

È una condizione frequente nella popolazione anziana, con maggiore prevalenza nel sesso femminile come nelle altre fasce d'età. Negli Stati Uniti, la prevalenza dell'ipotiroidismo è riportata in aumento con l'avanzare dell'età, fino a raggiungere l'8-10% nelle donne over 60. Alcuni studi di popolazione mostrano come nel 10-15% dei soggetti anziani siano riscontrabili valori elevati di TSH. Queste percentuali aumentano negli over 70, fino al 16% nei maschi e al 21% nelle femmine.

L'ipotiroidismo nell'anziano è dovuto nella maggior parte dei casi a tiroidite cronica autoimmune, e in minore percentuale a trattamento chirurgico o radioiodiometabolico. Ugualmente a molte altre condizioni patologiche presenti nei soggetti anziani, anche l'ipotiroidismo è frequentemente di vecchia data, e dunque i soggetti anziani ipotiroidici sono spesso in trattamento da diversi anni. L'evidenza suggerisce come, sebbene il trattamento sostitutivo con levotiroxina nei soggetti anziani sia stato monitorato nel corso del follow-up, molti pazienti (più del 20%) risultano sovradosati e in tireotossicosi iatrogena. Una percentuale minore di ipotiroidici anziani si presenta invece in ambulatorio per la prima volta in condizioni di ipotiroidismo conclamato.

I **sintomi** più frequenti sono fatica e astenia. La forma conclamata è tipicamente riscontrata nelle donne anziane e deriva da un ipotiroidismo di vecchia data non diagnosticato e precipitato da condizioni concomitanti frequenti nell'anziano (infezioni, terapie farmacologiche, alterazioni metaboliche da stress).

Il **trattamento** del paziente ipotiroidico anziano prevede l'uso di tiroxina a dosi inizialmente molto basse (25 µg/die). Una volta verificata la tolleranza cardiologica alla terapia, può essere praticato un aumento della posologia di 12.5-25 µg ogni quattro settimane, fino al raggiungimento del compenso metabolico. Possono essere considerati ottimali valori di TSH compresi tra 1.0 e 4.0 mUI/L. Questo atteggiamento potrebbe ridurre la possibilità di sovradosaggio e i relativi effetti dannosi.

IPERTIROIDISMO

Diversi studi descrittivi hanno valutato la prevalenza dell'ipertiroidismo nell'anziano, riportando percentuali comprese tra 0.5% e 6%. Tra tutte le forme eziologiche, nell'anziano è più comune il gozzo nodulare tossico e meno frequente il morbo di Graves rispetto alla popolazione giovanile. Tuttavia, molti di questi studi hanno valutato casistiche che comprendevano sia pazienti con ipertiroidismo conclamato che soggetti con ipertiroidismo subclinico, e non sono attualmente disponibili studi prospettici su casistiche ampie. Per questo motivo, fino ad oggi non sono stati studiati accuratamente diversi aspetti, come eziologia, storia naturale della malattia ed efficacia del trattamento.

**Prevalenza delle diverse forme eziologiche
 in 167 pazienti ipertiroidei di età > 55 anni**
 (modificata da Djez, Gerontology 2003)

Tipo	%
Morbo di Graves	37.7
Gozzo multinodulare tossico	34.7
Adenoma tossico	19.2
Tireotossicosi iatrogena	1.8
Tireotossicosi iodio-indotta	1.8
Tiroidite subacuta	1.8
Adenoma ipofisario TSH secernente	1.2
Tiroidite silente	0.6
Tireotossicosi factitia	0.6
Eziologia non conosciuta	0.6

Un eccesso di ormoni tiroidei nell'anziano determina effetti negativi principalmente sul sistema cardiovascolare (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca) e sulla struttura ossea (aumento del turn-over osseo) e dunque queste condizioni necessitano un rapido trattamento. Sebbene l'ipertiroidismo sia più comune nei soggetti anziani, molto spesso la **diagnosi** risulta **difficile** per la scarsità di segni e sintomi rilevabili. In aggiunta, diversi segni aspecifici presenti in soggetti anziani ipertiroidei sono spesso attribuibili anche ad altre condizioni patologiche tipiche dell'età avanzata. Un recente lavoro dimostra come l'ipertiroidismo si presenti frequentemente paucisintomatico nei soggetti più anziani, e come l'età sia inversamente correlata con la presenza della maggioranza dei sintomi, eccetto che con la perdita di peso e l'affanno respiratorio. Inoltre, i sintomi di orbitopatia sono più comuni nei soggetti di età superiore a 60 anni, e la fibrillazione atriale è correlata con l'aumentare dell'età e con la diagnosi di gozzo nodulare tossico. Unitamente all'ipertiroidismo conclamato, anche l'**ipertiroidismo subclinico** rappresenta una condizione molto frequente nell'anziano. La scelta del trattamento di questa condizione è tuttora molto dibattuta e non sono disponibili sufficienti evidenze in merito. Alcuni lavori mostrano come i soggetti anziani con TSH soppresso e normali livelli di FT₃ e FT₄ presentino un aumentato rischio di fibrillazione atriale e mortalità. Questi dati suggerirebbero il trattamento anche delle forme subcliniche. Uno dei criteri su cui si basa l'eventuale decisione al trattamento è la possibile progressione dall'ipertiroidismo subclinico a una forma conclamata. Un recente lavoro mostra come i pazienti con TSH < 0.2 mUI/L abbiano un rischio più elevato di progressione a ipertiroidismo conclamato. È infine importante sottolineare come nell'anziano **il rilievo di valori bassi o soppressi di TSH non è comunque di per sé espressione di ipertiroidismo**. Vari fattori legati all'età avanzata (infezioni, terapie, alterazioni metaboliche, ecc.) possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. La raccolta dei dati anamnestici deve essere quindi mirata alla verifica dell'assunzione di sostanze potenzialmente attive sulla ghiandola e/o sull'asse ipofisi-tiroide (amiodarone, litio, steroidi, interferone, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

- Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *The Oncologist* [2009, 14: 216-21](#).
- Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* [2010, 33 \(Suppl to no 5\): 1-50](#).
- Canaris GJ, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* [2000, 160: 526-34](#).
- Djez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* [2003, 49: 316-23](#).
- Boelaert K, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2715-26](#).