

GESTIONE DELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO Raccomandazioni Cliniche AME

1. Definizione

Il termine "ipotiroidismo subclinico" definisce una diagnosi di laboratorio e non sempre corrisponde ad una reale condizione morbosa, associata a sintomatologia clinica specifica o a danni all'organismo nel tempo.

Il quadro clinico è caratterizzato da un TSH sierico superiore alla norma associato a frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT4) nei limiti di essa. Tale condizione in genere rappresenta il tentativo dell'ipofisi di stimolare la produzione di ormoni tiroidei, resa inadeguata da un iniziale danno della ghiandola, ma talora può esprimere una semplice condizione para-fisiologica.

Non ci sono prove definitive a favore o contro l'opportunità del trattamento con levotiroxina (LT4) nell'ipotiroidismo subclinico. La problematica è tuttavia rilevante perché la condizione è molto frequente: il NHANES III (2002) ha rilevato una prevalenza dopo i 60 anni del 10% nelle donne e del 4% negli uomini, mentre nella popolazione più giovane la percentuale è dell'8% e del 4%, rispettivamente.

2. Quali sono le Cause e la Diagnosi Differenziale dell' Ipotiroidismo Subclinico?

- a) tiroidite cronica autoimmune
- b) progressi trattamenti con 131I o tiroidectomie parziali
- c) pregressa flogosi acuta ("fase di recovery")
- d) trattamento con farmaci interferenti
- e) ipotiroidismo subclinico "idiopatico"

Davanti al paziente con ipotiroidismo subclinico ci dobbiamo chiedere in primo luogo se si tratta di un soggetto normale con TSH costituzionalmente elevato. Alcuni soggetti appartengono al terzo percentile alto (oltre il 97°) dei valori di TSH, frazione che nella definizione statistica dei limiti di normalità deve essere scartata e quindi non si viene a ritrovare nell'intervallo dei valori normali, ma che comprende comunque una parte della popolazione normale.

Per giungere a tale conclusione di normalità sono necessari:

- l'esclusione delle condizioni patologiche **a**, **b**, **c** e **d** precedentemente citate;
- una anamnesi familiare negativa per patologia tiroidea;
- la presenza di normale struttura e volume ghiandolare;
- l'assenza di sintomi e segni di ipotiroidismo.

Va ricordato che la forte distribuzione a destra della curva del TSH nella popolazione generale è in parte inficiata dai limiti del dosaggio dei TPOAb con le metodiche in uso e, quindi, dalla inclusione nella popolazione generale di soggetti con “autoimmunità occulta”.

Se poniamo diagnosi di “ipotiroidismo subclinico idiopatico” non è opportuno istituire il trattamento farmacologico ma è più opportuno sorvegliare il soggetto nel tempo.

Tale condotta deve essere seguita anche nelle condizioni **c** e **d**, in cui è opportuna la verifica del completo recupero della funzione tiroidea dopo la riduzione della flogosi o la sospensione del farmaco interferente.

3. Quando trattare?

Con le eccezioni della gravidanza in atto (o programmata) e di una inadeguata terapia sostitutiva per una pregressa terapia chirurgica o radiometabolica, l'ipotiroidismo subclinico deve essere considerato nell'adulto:

- in caso di TSH > 10
- in presenza di patologia nodulare o gozzo all'esame clinico o ecografico
- in caso di iperlipemia resistente alla dieta ed alla attività fisica.

Non sono, invece, indicazioni valide al trattamento con LT4:

- aumento di peso o senso di gonfiore
- sintomi psichici generici
- deterioramento cognitivo

Prima di iniziare la terapia è opportuno attendere 3 mesi e confermare i valori elevati di TSH.

Iniziare la terapia con LT4 a basso dosaggio (25 - 50 mcg/di), evitare di raggiungere livelli di TSH soppressi (consigliabili valori di TSH fra 0.5 e 2.5 mUI/ml) e monitorizzare il trattamento.

4. Quale condotta quando non viene iniziata la terapia?

Dosare periodicamente (ogni 6 mesi) il TSH e la FT4, soprattutto se gli anticorpi anti-perossidasi sono positivi, vista la non trascurabile percentuale annua di progressione verso l'ipotiroidismo clinicamente conclamato.

Considerazioni sui dati disponibili in letteratura

Lo studio di Fatourehchi e coll ha rivalutato 84000 pazienti sottoposti a dosaggio del TSH presso la Mayo Clinic. 6800 pts avevano un TSH tra 5.1 e 10.0 mIU/L e dopo aver analizzato i 2600 pts con TSH stabilmente elevato, senza malattie acute o trattamenti con farmaci interferenti. La revisione ha dimostrato come il trattamento con LT4 sia stato istituito nel 39% dei casi. I soggetti con TPOAb elevati avevano una probabilità 3 volte più elevata di essere trattati rispetto ai TPOAb negativi, e i soggetti tra 30 e 50 anni erano trattati con frequenza doppia rispetto a quelli tra 61 e 80 anni. Nell'analisi multivariata tra soggetti trattati e non, emergeva che le differenze significative tra i due gruppi erano legate al valore di TSH iniziale (più alto nei trattati), alla positività dei TPOAb e ai valori di FT4 (più bassi nel gruppo trattato), ma non ai valori di trigliceridi e colesterolo totale o alla distribuzione del sesso.

1. Analisi delle Possibili Conseguenze dell'Ipotiroidismo subclinico non trattato:

- a) alterazioni del profilo lipidico
 - b) problematiche cardiache
 - c) disturbi psichiatrici
 - d) obesità secondaria a riduzione del metabolismo basale
 - e) malformazioni fetali e ritardo mentale nei nuovi nati
 - f) progressione verso l'ipotiroidismo franco
- a) i dati forniti dai lavori cross-sectional sono contrastanti, mentre le re-analisi condotte nel 1996 e nel 2000 sugli studi di intervento hanno mostrato una correlazione significativa tra l'elevazione del TSH e l'aumento dei valori del colesterolo e delle LDL, e il miglioramento di tali parametri dopo la terapia con LT4. Tale correlazione sembra più definita per valori di TSH superiori a 10.0 mIU/L. Nessuna modificazione veniva riscontrata per HDL e trigliceridi.
- b) i lavori disponibili mostrano risultati contrastanti. In alcuni contributi vengono riscontrate alterazioni della funzione diastolica, riduzione del PEP e della contrattilità miocardica. La conclusione del Rotterdam study è che l'ipotiroidismo subclinico è un fattore indipendente di rischio per l'aterosclerosi e la malattia ischemica cardiaca nelle donne in età avanzata. Tuttavia, Surks e coll in una loro recente revisione hanno definito "non sufficienti" le evidenze per una correlazione tra l'ipotiroidismo subclinico e le modificazioni della funzione cardiaca. Purtroppo non sono disponibili studi a lungo termine e sembra improbabile poter riscontrare alterazioni cardiache strutturali in periodi di trattamento inferiori (come nella maggior parte dei casi) a 6 mesi. Inoltre la variabilità dei parametri considerati è estrema (si va da parametri puramente funzionali a variabili strutturali come lo spessore del ventricolo sinistro, lo spessore intima-media a livello carotideo o la mortalità).
- Vi è inoltre ampia variabilità negli strumenti utilizzati (si va da studi che hanno utilizzato il fonocardiogramma per la definizione dei tempi sistolici a studi che hanno utilizzato generazioni diverse di ecocardiogrammi fino, all'ecodoppler cardiaco e allo studio ecografico carotideo

- per la definizione del rapporto intima media), nei soggetti analizzati (non viene effettuata differenziazione tra le diverse forme di ipotiroidismo subclinico: in alcuni studi sono inclusi pazienti con ipotiroidismo secondario a terapia per ipertiroidismo, con pregressa esposizione del sistema cardiovascolare ad alti livelli di ormoni tiroidei. Nel Whickham study si conclude che dopo molti anni non c'è differenza nella mortalità tra i trattati e i non trattati, ma gli autori non specificano se quelli inizialmente non trattati rimangono tali nel corso dello studio. La numerosità dei soggetti studiati è inadeguata nella maggior parte degli studi.
- c) diversi studi hanno mostrato una correlazione positiva fra ipotiroidismo subclinico e depressione nei pazienti in età avanzata, con riduzione delle funzioni cognitive e miglioramento della sintomatologia nei pazienti trattati.
Va tenuto conto che molte delle considerazioni metodologiche espresse per il punto precedente sono valide anche per la variabile "disturbi psichiatrici".
- d) gli studi sono limitati; Tagliaferri e coll hanno riscontrato la riduzione della "resting energy expenditure (REE)" solo in pazienti obesi.
- e) vi è accordo generale nel suggerire il trattamento con LT4 sia nelle donne in gravidanza che in quelle che la stanno pianificando, al fine di ristabilire un valore ottimale di TSH. Non sono disponibili dati conclusivi, anche se è stato riscontrato un aumento significativo di distacco placentare (RR 3) e di nascita pretermine (RR 2).
L'assenza di trials prospettici è dovuta a motivi etici e la decisione di trattare le pazienti si basa negli studi su una valutazione del rapporto rischio/beneficio
- f) esiste una correlazione lineare positiva tra i valori di TSH (quando elevati) ed il rischio di sviluppare ipotiroidismo franco che varia dal 2 al 5% /anno. Il rischio è raddoppiato nei casi in cui l'elevazione del TSH è associata a positività dei TPOAb. Nel Whickham survey è stato riscontrato che donne con TSH elevato e positività dei TPOAb avevano una probabilità di sviluppare un ipotiroidismo franco 38 volte maggiore di donne con TSH normale e TPOAb nei limiti. Nel lavoro di Surks e coll, sicuramente il meno favorevole alla terapia, il "rating" delle evidenze relative alla progressione dell'ipotiroidismo subclinico vs la forma conclamata, veniva considerato "good".

Possibili Rischi della Terapia con LT4

Dal 14 al 21% dei pazienti in trattamento sostitutivo con LT4, per ipotiroidismo subclinico o conclamato, si trovano in una condizione di tireotossicosi subclinica iatrogena. Tale situazione, come evidenziato dai lavori di Sawin e di Uzzan, espone i soggetti oltre i 60 anni a un incrementato rischi di aritmie cardiache (soprattutto nei soggetti di sesso maschile) e di osteoporosi (soprattutto nel sesso femminile in postmenopausa) con progressivo aumento in rapporto all'età del paziente.

Bibliografia Consigliata

- 1) Baskin HJ, Duick D, Gharib H et al. AACE Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine practice* vol 8 No 6, 2002 pp 457-467
- 2) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (6): 2064-7
- 3) Casey BM, Jodi SD, Wells CE et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105: 239-245
- 4) Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old. *Jama*, 2004, vol 292 No 21, 2651-3
- 5) Committee on Medicare Coverage of Routine Screening. In: Stone MB, Wallace RB, eds. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. Washington, DC: Institute of Medicine 2003
- 6) Danese D, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review: effect of LT4 on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 2993-3001
- 7) Fatourechi V, Lankarani M, Schryver P. G. et al. Factors influencing decisions to initiate T4 therapy for patients with mildly increased serum TSH (5.1 –10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 554-560
- 8) Gharib H, Cobin RH and Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the AACE. *Endocrine practice* vol 5 No 6, 1999, pp 367-368
- 9) Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278
- 10) Hollowell JG, Staehing NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the USA population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 489-499
- 11) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. ATA Guidelines for detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000, vol 160, No12: 1573-1575
- 12) Monzani F, Caraccio N, Kozakowa et al. Effect of LT4 replacement on lipide profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (5): 2099-2106
- 13) Nation Guidelines Clearinghouse: Subclinical Thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. www.guideline.gov
- 14) Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum TSH concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252
- 15) Stephens PA, Spencer C, Barman K, Sarne D. Leading Experts Discuss JAMA and JCEM reports during Endocrine Society Audioconference. *Endocrine News*, vol 29, No 2- April 2004
- 16) Surks MI, Ortiz E, Daniels HG et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines and Management. *Jama*, 2004, vol 291, No2, 228-238
- 17) Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G et al. Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients: Relation to Resting Energy Expenditure, Serum Leptin, Body Composition and Lipid Profile. *Obesity Research* 2001, 9: 196-201
- 18) Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1996; 44 (6): 643-9
- 19) Uzzan B, Campos J, Cucherat M et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 4278-4289
- 20) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of a English community. *Thyroid*, 1996; 6: 155-160
- 21) Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y et al. Effects of LT4 therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *International Journal of Cardiology* 95 (2004), 135-143

Rinaldo Guglielmi e Michele Zini