

LINEE GUIDA ATA-AACE PER L'IPOTIROIDISMO: SINTESI E COMMENTO

Responsabile Editoriale

Vincenzo Toscano

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA.
Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association.

Endocr Pract [2012, 11: 1-207](#).

Thyroid [2012, 22: 1200-35](#).

PREMESSA

Sono state recentemente pubblicate le prime linee-guida americane sull'ipotiroidismo prodotte dalla collaborazione fra ATA (American Thyroid Association) e AACE (American Association of Clinical Endocrinologists). Si tratta di un documento corposo, di 270 pagine, che include 34 raccomandazioni e 10 tabelle.

Riportiamo una sintesi delle linee guida e delle raccomandazioni, rimandando al testo originale per lo studio completo del documento e per la consultazione della ricca bibliografia citata.

Queste linee guida riflettono lo stato dell'arte su diagnosi, trattamento e follow-up dei pazienti con ipotiroidismo e quindi forniscono un utile documento di consultazione e di lavoro per i Medici, specialisti e non, che affrontano l'ipotiroidismo nella pratica clinica.

In queste linee-guida, ampio spazio è dedicato a situazioni particolari nelle quali la possibilità di ricorrere a Linee Guida di riferimento è di aiuto e conforto nel lavoro quotidiano:

- la gestione del paziente ipotiroideo con condizioni concomitanti (gravidanza, infertilità, diabete, ecc);
- l'uso, sempre più frequente e spesso inappropriato, di integratori e supplementi dietetici "naturali" (prescritti dal Medico o auto-prescritti) come strumento di prevenzione e cura.

Trattandosi di linee-guida americane, è doveroso ricordare che, quando si esamina un documento prodotto in realtà sanitarie, sociali e assistenziali diverse e lontane dalla nostra, alcune affermazioni possono apparire inutili, ovvie, ridondanti o addirittura banali. **Queste Linee Guida**, così come ogni altra, **vanno pertanto adattate alla nostra realtà**; ciò ne aumenterà applicabilità e valore pratico senza peraltro snaturarne i contenuti. Inoltre, le linee-guida vanno **sempre contestualizzate alle esigenze del singolo paziente e comunque sempre integrate e associate al giudizio clinico** e quindi possono non essere considerate appropriate in tutte le situazioni.

FRASI E COMMENTI DA PARTE DEGLI AUTORI DI QUEST'AME FLASH VENGONO RIPORTATI COME NOTE DEGLI AUTORI (NDA).

EPIDEMIOLOGIA

In condizioni di stabilità della funzione tiroidea, di integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e in assenza di gravi patologie concomitanti, la diagnosi di ipotiroidismo subclinico (TSH elevato con FT4 normale) e di ipotiroidismo conclamato (FT4 subnormale con TSH elevato, solitamente > 10 mIU/L) è semplice.

A seconda degli studi epidemiologici e del valore di TSH sierico considerato come cut-off di riferimento, la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico varia dal 4.3 all'8.5%, quella dell'ipotiroidismo conclamato è invece compresa fra lo 0.3-0.4%.

L'ipotiroidismo è una condizione più frequente nel sesso femminile.

EZIOLOGIA DELL'IPOTIROIDISMO

La **carezza iodica** è la causa più frequente di ipotiroidismo nel mondo.

Nelle aree iodio-sufficienti, invece, l'eziologia più comune è rappresentata dalla tiroidite **autoimmune** di Hashimoto, patologia più frequente nelle donne e nei soggetti con familiarità per patologie autoimmuni. La tiroidite di Hashimoto si caratterizza per la presenza di infiltrato linfocitario nel parenchima tiroideo e di anticorpi anti-tiroide (TGAb, TPOAb, TSHRab) nel siero. La positività degli TPOAb si associa allo sviluppo di ipotiroidismo e il loro dosaggio fornisce informazioni sul rischio di sviluppo di ipotiroidismo soprattutto in presenza di diabete tipo 1, malattia di Addison, sindrome di Down, sindrome di Turner e terapie con litio, interferone (IFN), amiodarone. Gli TSHRab possono essere attivanti o inibenti: se ne consiglia il dosaggio nel primo trimestre di gravidanza nelle pazienti con pregressa storia di m. di Basedow, in quanto correlano con il rischio di tireotossicosi neonatale.

Le cause più frequenti di ipotiroidismo **iatrogeno** sono: chirurgia, terapia radiometabolica con ¹³¹I, farmaci (inibitori delle tirosin-kinasi, amiodarone, litio, IFN).

L'ipotiroidismo **centrale** è causato da insufficiente produzione di TSH, dovuta a patologie ipotalamiche o ipofisarie di natura tumorale (adenomi, craniofaringiomi), infiammatoria (ipofisiti), infiltrativa (sarcoidosi, istiocitosi), emorragica (sindrome di Sheehan), iatrogena (neurochirurgia o radioterapia). Nell'ipotiroidismo centrale si osservano valori bassi di FT4 con TSH sierico inappropriatamente basso.

Raccomandazioni 1,2,3: gli TPOAb dovrebbero essere dosati:

- a) nei soggetti con ipotiroidismo subclinico;
- b) quando si sospetta una tiroidite nell'ambito di una patologia tiroidea nodulare;
- c) in donne con poli-abortività, con o senza infertilità.

Raccomandazione 4: gli TSHRab dovrebbero essere dosati nel primo trimestre di gravidanza nelle gravide ipotiroidee post-Basedow, risoltosi dopo terapia radiometabolica o tiroidectomia.

DISORDINI ASSOCIATI A IPOTIROIDISMO

L'ipotiroidismo autoimmune si associa frequentemente ad altre patologie autoimmuni (diabete tipo 1, anemia perniziosa, malattia di Addison, miastenia gravis, celiachia, ecc). Inoltre, sono descritte sindromi genetiche polighiandolari autoimmuni (SPA): a) SPA tipo 1: Ipoparatiroidismo, Addison, Candidosi mucocutanea, Tiroidite (presente nel 15%); b) SPA Tipo 2: Addison, Tiroidite, Diabete tipo 1.

In presenza di iposurrenalismo non trattato, il TSH può risultare falsamente elevato. Pertanto la diagnosi di ipotiroidismo può esser posta solo dopo aver introdotto adeguato trattamento sostitutivo steroideo. INFINE AGGIUNGIAMO CHE IL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO STEROIDEO DEVE ESSERE INIZIATO PRIMA DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO CON LEVOTIROXINA, PER EVITARE CHE QUEST'ULTIMO PRECIPITI UN IPOSURRENALISMO (NDA).

SEGNI E SINTOMI DELL'IPOTIROIDISMO

I sintomi più frequenti sono cute secca, sensibilità al freddo, astenia, crampi muscolari, stipsi; sono più rari sindrome del tunnel carpale, sleep-apnea, iponatremia, solitamente associate a ipotiroidismo più grave. I punteggi clinici proposti per determinare la presenza e il grado di ipotiroidismo hanno bassa specificità e sensibilità e sono stati ampiamente superati dai sistemi di dosaggio ultra-sensibili del TSH.

Raccomandazioni 5,6: nella diagnosi dell'ipotiroidismo non dovrebbero essere usati i punteggi clinici, il tempo di rilassamento del riflesso della caviglia, e il dosaggio degli enzimi muscolari e del colesterolo sierico.

DOSAGGIO DI T4 E T3

Circa il 99.97% della T4 è legata a proteine, prevalentemente TBG. Il dosaggio della frazione libera di T4 (FT4) ha ampiamente sostituito quello della T4 nella valutazione dello stato tiroideo. L'FT4 può essere dosata in modo indiretto (indice di frazione libera di T4) o diretto (dosaggio immunometrico). Livelli subnormali di FT4 sono indicativi di ipotiroidismo, mentre il TSH è utile nella distinzione tra ipotiroidismo primario e centrale.

La presenza di ipotiroidismo in pazienti ipertiroidi trattati con farmaci anti-tiroidei o con terapia radiometabolica viene valutata con il dosaggio di FT4, in quanto il TSH può rimanere soppresso per molto tempo.

Il prelievo venoso per il monitoraggio della terapia sostitutiva con levotiroxina dovrebbe essere eseguito prima dell'assunzione della terapia, in quanto, in caso contrario, il valore dell'FT4 potrebbe risultare più elevato del 20%. RIBADIAMO, INVECE, CHE IL DOSAGGIO DELLA FT4 HA SCARSA IMPORTANZA NEL MONITORAGGIO DELL'ADEGUATEZZA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA, IN QUANTO IL DOSAGGIO DEL TSH NE RAPPRESENTA IL MODO PIÙ AFFIDABILE (NDA).

Riteniamo che i dosaggi di T4/FT4 in gravidanza vadano riservati a pochi casi, a causa dell'interferenza nel dosaggio della T4 da parte degli estrogeni, che aumentano la TBG, e della FT4 per i motivi sopra esposti. Tuttavia, non sono ancora stati stabiliti range di riferimento trimestre-specifici per il dosaggio diretto dell'FT4. RITENIAMO CHE L'INTERFERENZA DEGLI ESTROGENI IN GRAVIDANZA SI MANIFESTI SOPRATTUTTO NEL DOSAGGIO DELLA T4 TOTALE (NDA).

Il dosaggio della T3, invece, è di scarsa utilità nell'ipotiroidismo.

Raccomandazioni 7,8: ad eccezione della gravidanza, il monitoraggio dell'ipotiroidismo deve essere effettuato mediante il dosaggio dell'FT4 in associazione al dosaggio del TSH.

Raccomandazione 9: per monitorare lo status tiroideo in gravidanza è consigliabile dosare la T4 e il TSH. La misurazione diretta dell'FT4 va effettuata solo se disponibili metodi e range di riferimento trimestre-specifici.

Raccomandazione 10: il dosaggio della T3 o dell'FT3 non sono utili nella diagnosi di ipotiroidismo.

DIFFICOLTÀ INTERPRETATIVE DEL TSH

La misura del TSH sierico è il test primario per il monitoraggio della funzione tiroidea e della terapia sostitutiva e soppressiva. Il valore del TSH può variare durante il giorno, risultando più elevato al mattino e più basso nel tardo pomeriggio.

Studi epidemiologici indicano 4.5 mIU/L come livello di TSH sierico indicativo di ipotiroidismo. Studi più recenti suggeriscono una riduzione di tale livello a 2.5 mIU/L. Nell'anziano non è infrequente riscontrare valori di TSH moderatamente elevati, ma non necessariamente indicativi di ipotiroidismo.

Valori alterati di TSH possono riscontrarsi anche in condizioni particolari:

- il TSH può essere basso nei pazienti critici ospedalizzati, nel primo trimestre di gravidanza, nell'anoressia nervosa;
- il TSH può essere elevato nella fase di recupero da non-thyroidal illness, nelle condizioni di resistenza agli ormoni tiroidei, in presenza di anticorpi interferenti e nell'iposurrenalismo.

Raccomandazione 11: nei pazienti ospedalizzati, il dosaggio del TSH andrebbe eseguito solo in caso di sospetto di disfunzione tiroidea. VA TENUTO IN CONTO, TUTTAVIA, CHE QUESTO ATTEGGIAMENTO POTREBBE FAR MISCONOSCERE PAZIENTI CON DISFUNZIONE TIROIDEE OCCULTE (NDA).

Raccomandazione 12: il monitoraggio del trattamento dell'ipotiroidismo centrale va effettuato con il dosaggio dell'FT4 e non del TSH.

ALTRI TEST DIAGNOSTICI PER L'IPOTIROIDISMO

Prima dell'avvento degli attuali sistemi di dosaggio degli ormoni tiroidei e del TSH per la diagnosi di ipotiroidismo venivano usati altri sistemi (metabolismo basale, riduzione della frequenza cardiaca nel sonno, livelli di colesterolo, ritardo del riflesso achilleo, incremento delle creatin-kinasi) che, tuttavia, non sono sufficientemente specifici.

SCREENING E CATEGORIE A RISCHIO

Tra le diverse società scientifiche non vi è accordo sulla popolazione da sottoporre a screening per ipotiroidismo.

Si è d'accordo, invece, nello screening in alcune categorie specifiche: pazienti affetti da patologie autoimmuni, con familiarità, con storia di pregressa irradiazione al collo o in terapia con alcuni farmaci (amiodarone, litio, ecc).

QUANDO TRATTARE

L'ipotiroidismo primario va trattato se il TSH è > 10 mIU/L, mentre meno chiari sono i benefici del trattamento sostitutivo dei soggetti con TSH compreso fra 4.5-10 mIU/L.

Nonostante i numerosi studi clinici, al momento non vi sono dati definitivi che indichino l'utilità del trattamento nei pazienti con ipotiroidismo subclinico con TSH compreso fra 2.5-4.5 mIU/L, fatta eccezione per la sola gravidanza.

TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO CON L-TIROXINA

Non vi sono studi che attualmente dimostrino che il trattamento combinato con T3/T4 sia superiore al trattamento con la sola L-tiroxina. Inoltre, permangono interrogativi sul corretto rapporto T3/T4 e sul motivo per cui alcuni pazienti dovrebbero preferire la terapia combinata T3/T4. Pertanto il trattamento dell'ipotiroidismo prevede **l'uso della sola L-tiroxina**. Esistono diverse preparazioni di L-tiroxina sintetica, che hanno sostituito i preparati a base di tiroide essiccata.

Il **dosaggio** quotidiano di L-Tiroxina dipende dall'età, dal sesso e dal peso corporeo del paziente. Il dosaggio **medio** sostitutivo è **1.6 µg/Kg/die**, ma può essere lievemente superiore nei pazienti con tiroidectomia totale e ipotiroidismo centrale e lievemente inferiore in caso di ipotiroidismo subclinico o in pazienti con pregresso ipertiroidismo da Basedow.

Nei giovani adulti la terapia può essere iniziata a dosaggio sostitutivo pieno, mentre gli **anziani** richiedono solitamente un dosaggio sostitutivo inferiore del 20-25% rispetto ai giovani adulti. Nei pazienti **cardiopatici** è preferibile iniziare la terapia con dosaggi inferiori (12.5-25 µg/die), monitorando eventuali sintomi di angina.

È consigliabile assumere la terapia, con acqua, **30-60 minuti prima di colazione, lontano da sostanze interferenti** con il suo assorbimento e/o il suo metabolismo. Solo il 70% della L-tiroxina assunta per via orale viene assorbita. Pertanto, nei pazienti in cui si rende temporaneamente necessaria la somministrazione endovenosa è consigliabile somministrare il 70% dell'abituale dose orale.

Aggiustamenti del dosaggio vanno effettuati **ogni 4-8 settimane** sulla base del TSH sierico o, in caso di ipotiroidismo centrale, dell'FT4 che va mantenuto lievemente al di sopra della media dei valori di riferimento.

Una volta raggiunto l'adeguato dosaggio della terapia sostitutiva, è consigliato un **monitoraggio** a 6 mesi e poi dopo 12 mesi, anche se alcuni componenti del panel suggeriscono controlli più frequenti.

Aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari in caso di gravidanza, variazioni ponderali, invecchiamento, assunzione di farmaci interferenti.

Nei pazienti che assumono dosaggi sostitutivi di L-tiroxina > 200 µg/die va sempre esclusa la possibilità di malassorbimento o di scarsa compliance. Il sovradosaggio della terapia va sempre evitato per le note possibili conseguenze cardiovascolari, ossee e psichiche.

Raccomandazione 13: dopo aver introdotto o modificato il dosaggio della terapia sostitutiva, il TSH sierico dovrebbe essere controllato dopo 4-8 settimane. Una volta raggiunto l'adeguato dosaggio sostitutivo, è consigliato un monitoraggio a 6 mesi e poi a intervalli di 12 mesi o più frequentemente secondo indicazione clinica.

Raccomandazione 14.1: il limite superiore normale per un dosaggio di terza generazione del TSH dovrebbe essere età-specifico. In assenza di range età-specifico, il limite superiore raccomandato è 4.12 mIU/L.

Raccomandazione 14.2: in caso di gravidanza, il limite superiore normale per un dosaggio di terza generazione del TSH dovrebbe essere trimestre-specifico. In assenza di questi, i limiti superiori raccomandati sono:

- I trimestre: 2.5 mIU/L
- II trimestre: 3.0 mIU/L
- III trimestre: 3.5 mIU/L.

Raccomandazioni 15,16: pazienti con TSH sierico > 10 mIU/L presentano aumentato rischio cardiovascolare e meritano trattamento sostitutivo con L-tiroxina. Il trattamento sostitutivo dei pazienti con valori di TSH compreso fra il limite superiore di riferimento e 10 mIU/L deve essere preso in considerazione in caso di sintomi di ipotiroidismo, positività degli TPOAb, concomitanti patologie cardiovascolari o altri fattori di rischio.

Raccomandazione 17: l'obiettivo del trattamento sostitutivo è un TSH sierico all'interno del range di normalità per un dosaggio di terza generazione. Se non disponibili, il limite inferiore dovrebbe essere considerato 0.45 mIU/L e il superiore 4.12 mIU/L.

Raccomandazione 18: in donne ipotiroidiche in gravidanza l'obiettivo del trattamento sostitutivo è un TSH sierico all'interno di range trimestre-specifici per quel laboratorio. Se non ci sono dati disponibili, il valore minimo dovrebbe essere 0.1-0.2 mIU/L, mentre il massimo 2.5 mIU/L nel I trimestre, 3.0 mIU/L nel II trimestre e 3.5 mIU/L nel III trimestre.

Raccomandazioni 19.1, 19.2, 19.3, 19.4: nelle donne in età riproduttiva il trattamento sostitutivo

- dovrebbe essere preso in considerazione se:
 - TSH sierico > 2.5 mIU/L in caso si stia programmando una gravidanza;
 - TSH normale ma con positività degli TPOAb, soprattutto se con anamnesi positiva per aborti o pregresso ipotiroidismo;
- è sicuramente indicato con TSH sierico > 2.5 mIU/L e contemporanea positività dei TPOAb.

Donne con TSH sierico > 2.5 mIU/L o positività dei TPOAb non sottoposte a trattamento sostitutivo dovrebbero essere monitorate mensilmente per le prime 20 settimane di gravidanza.

Raccomandazioni 20.1.1, 20.1.2, 20.2, 21: non è raccomandato lo screening universale dell'ipotiroidismo per tutte le donne gravide o in cerca di gravidanza, ma dovrebbe, invece, essere raccomandato per i soggetti appartenenti a categorie a rischio e per quelli > 60 anni.

Raccomandazioni 22.1, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5: i pazienti con ipotiroidismo dovrebbero essere trattati con L-tiroxina in monoterapia. Non vi sono evidenze che suggeriscano l'uso della terapia combinata T3/T4, che va evitata nelle donne in gravidanza. Nel trattamento dell'ipotiroidismo non andrebbero utilizzati ormone tiroideo essiccato e TRIAC.

Raccomandazioni 22.6, 22.7.1, 22.7.2, 22.8: *soggetti che hanno interrotto la terapia sostitutiva per più di 6 settimane possono ripristinarne l'assunzione con il medesimo dosaggio in assenza di variazioni ponderali e intercorrenti eventi cardiovascolari. L'inizio della terapia nei giovani adulti dovrebbe essere a pieno dosaggio. In caso di ipotiroidismo subclinico può essere necessario un dosaggio inferiore. Le modifiche posologiche dovrebbero essere effettuate sulla base della risposta clinica e dei dati di laboratorio. Nei soggetti > 50-60 anni, in assenza di patologia coronarica, il dosaggio iniziale consigliato è 50 µg/die.*

Raccomandazione 22.9: *nei casi di iposurrenalismo, la terapia con glucocorticoidi dovrebbe precedere il trattamento con L-tiroxina.*

Raccomandazioni 23, 24: *la L-tiroxina andrebbe assunta con acqua 30-60 minuti prima di colazione o dopo 4 ore dalla cena, lontano da sostanze interferenti con il suo assorbimento o metabolismo. In caso di ipotiroidismo centrale, le modifiche posologiche vanno effettuate sulla base dell'FT4, che va mantenuta lievemente al di sopra del valore medio dei valori di riferimento.*

Raccomandazioni 25.1, 25.2, 25.3: *nelle donne gravide in trattamento sostitutivo l'obiettivo terapeutico è un TSH < 2.5 mIU/L nel I trimestre, < 3 mIU/L nel II trimestre, < 3.5 mIU/L nel III trimestre. Il TSH e la T4 dovrebbero essere dosati mensilmente durante la prima metà della gravidanza e almeno un volta tra la 26° e la 32° settimana di gestazione.*

Raccomandazione 26: *nei pazienti ipotiroidei in trattamento, il TSH dovrebbe essere ricontrollato dopo 4-8 settimane dall'introduzione di terapie che possano interferire sulla biodisponibilità della L-tiroxina.*

ENDPOINT TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

L'endpoint terapeutico più affidabile è il TSH plasmatico, in quanto i valori di T4, FT4 e FT3 non sono sufficientemente specifici, oltre ad essere scarsamente utili dal punto di vista clinico.

I range di norma dei valori di TSH non sono universalmente accettati: il limite superiore è 4.12 mIU/L, ma altri studi propongono un limite superiore di 2.5 o 3.0 mIU/L. Ciò dipende dal fatto che nei soggetti sani il TSH può variare del 50%, sopra o sotto la media di riferimento, nei diversi giorni in cui viene misurato. Pertanto, se si considera 2.5 mIU/L come limite superiore di norma, pazienti con valori medi intorno a 1.5 mIU/L sarebbero frequentemente classificati come ipotiroidei quando in realtà non lo sono. La controversia non riguarda solo il valore di TSH in base al quale si decide se iniziare la terapia, ma anche il valore di TSH che si vuole raggiungere nel corso di una terapia sostitutiva ottimale. In conclusione, in pazienti non in gravidanza, il valore di TSH da raggiungere in corso di terapia dovrebbe essere contenuto entro i limiti di norma. In gravidanza, sebbene esistano studi che indicano range di riferimento del TSH differenti nei diversi trimestri, non esistono ancora studi prospettici in grado di stabilire un target ottimale del TSH per queste pazienti in corso di terapia con L-tiroxina. Il limite inferiore di norma del TSH in gravidanza è generalmente di 0.1-0.2 mIU/L, più basso rispetto alla popolazione non gravida.

Il target appropriato per i livelli di TSH durante la terapia con L-tiroxina nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato, gozzo e malattie nodulari tiroidee esula dallo scopo di queste linee guida.

Raccomandazione 27: *con l'eccezione della gravidanza, non vi sono evidenze che il trattamento con L-tiroxina debba essere finalizzato a raggiungere specifici target all'interno dei range di riferimento del TSH.*

QUANDO CONSULTARE UN ENDOCRINOLOGO

Sebbene molti medici siano in grado di diagnosticare e trattare un ipotiroidismo, **si raccomanda la visita endocrinologica nei seguenti casi:**

- bambini;
- pazienti in cui è difficile raggiungere una condizione di eutiroidismo;
- gravidanza;
- donne che stanno programmando un concepimento;
- malattie cardiache;
- noduli, gozzo o alterazioni della struttura tiroidea;
- altre malattie endocrine come patologie surrenaliche o ipofisarie;
- test di funzione tiroidea inusuali;
- cause inusuali di ipotiroidismo.

Queste raccomandazioni si basano sulla dimostrazione di risultati migliori quando la patologia è trattata da personale esperto. Inoltre, l'endocrinologo possiede maggiori conoscenze sulle patologie endocrine in gravidanza rispetto al ginecologo-ostetrico, all'internista o al medico di medicina generale.

Raccomandazione 28: *la maggior parte dei pazienti affetti da ipotiroidismo primario possono essere monitorati da medici non endocrinologi, che abbiano familiarità con la diagnosi e la terapia dell'ipotiroidismo. Nelle categorie sopra riportate è opportuno consultare un endocrinologo.*

CONDIZIONI CONCOMITANTI DI INTERESSE NELL'IPOTIROIDISMO

Ipotiroidismo in gravidanza

L'ipotiroidismo non trattato in gravidanza può provocare problematiche sia a carico della madre che del feto: aborto spontaneo, parto pretermine, pre-eclampsia, ipertensione materna, emorragia post-partum, basso peso o morte alla nascita, ritardo dello sviluppo intellettuale e psicomotorio del feto. Nonostante le evidenze suggeriscano che un ipotiroidismo subclinico nel primo trimestre di gravidanza possa essere associato a ritardo dello sviluppo intellettuale e psicomotorio del feto e che questo possa essere evitato impostando una terapia con L-tiroxina, un recente trial randomizzato non ha supportato questa teoria. Inoltre, è segnalato che donne con TPOAb positivi possono avere rischio aumentato di: aborto nel primo trimestre, parto pretermine e prole con ritardo cognitivo. Infine, la terapia con L-tiroxina prima del concepimento ha portato a una riduzione della percentuale di aborti in donne con ipotiroidismo subclinico sottoposte a fecondazione assistita.

La fase iniziale di una gravidanza fisiologica si caratterizza per aumento della T4 e riduzione del TSH sierici. Per un corretto sviluppo del sistema nervoso centrale è necessario un adeguato trasporto trans-placentare di T4. Figli di madri che, alla fine del primo trimestre, presentavano livelli di T4 < 10° percentile del range di norma hanno riportato uno sviluppo intellettuale inferiore alla norma, nonostante livelli di TSH normali. Per questo motivo, si sconsiglia l'uso di prodotti contenenti T4/T3 essiccati, che portano alla riduzione di T4.

In caso di gravidanza in una donna ipotiroidea, la dose di L-tiroxina dovrebbe essere aumentata prima possibile, al fine di ottenere livelli di TSH < 2.5 mIU/L e livelli di T4 nel range di norma per la gravidanza. Se una donna con TPOAb positivi diventa gravida, è opportuno il dosaggio del TSH e l'inizio della terapia con L-tiroxina, se questo risultasse > 2.5 mIU/L. I livelli di TSH e di T4 totale dovrebbero essere monitorati ogni 4 settimane durante il primo trimestre di gravidanza e almeno una volta tra la 26° e la 32° settimana, per verificare l'adeguatezza della terapia. L'obiettivo è mantenere i livelli di TSH entro i range di norma trimestre-specifici. Fisiologicamente i livelli di TSH si riducono nel primo trimestre di gravidanza a causa dell'aumento dell'hCG e aumentano dopo la 10°-12° settimana di gestazione. Nel primo trimestre il livello superiore della norma per il TSH è 2.5 mIU/L, mentre nel secondo e terzo trimestre è, rispettivamente, di 3.0 mIU/L e 3.5 mIU/L.

Diabete Mellito

Circa il 10% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 può sviluppare una tiroidite cronica, con conseguente probabile comparsa di ipotiroidismo. I pazienti affetti da diabete dovrebbero anche essere monitorati per probabile sviluppo di struma. In questi pazienti è raccomandato il dosaggio periodico del TSH, soprattutto in presenza di gozzo o di altre patologie autoimmuni.

Infertilità

Alcune pazienti infertili e con irregolarità mestruali possono avere una tiroidite cronica misconosciuta associata a ipotiroidismo, anche subclinico. La correzione della funzione tiroidea nelle pazienti eutiroidee può normalizzare i cicli mestruali e ricondurre alla normale fertilità. Pazienti eutiroidei ma con positività anticorpale anti-tiroidea hanno una percentuale di rischio abortivo più elevata.

Pazienti con test tiroidei normali

I pazienti con sintomatologia compatibile con ipotiroidismo ma con normale funzione tiroidea non necessitano di terapia con L-tiroxina.

Raccomandazione 29: *pazienti con sintomi suggestivi per ipotiroidismo ma con funzione tiroidea normale non dovrebbero essere trattati con ormoni tiroidei.*

Obesità

Ipotiroidismo e obesità sono spesso legati, ma l'ipotiroidismo non sembra essere più frequente nella popolazione obesa rispetto a quella generale. L'obesità, tuttavia, può avere comunque un impatto sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, come evidenziato da livelli relativamente elevati di TSH in adulti e bambini obesi, con quadro ecografico compatibile con tiroidite, anche in assenza di anticorpi anti-tiroide. Fatta eccezione per la mobilizzazione di fluidi e l'aumento della diuresi negli stati mixedematosi, la terapia con L-tiroxina non modifica in modo significativo il rapporto vita-fianchi o il peso corporeo. Pertanto, è opportuno spiegare al paziente gli effetti del cambiamento del peso corporeo sullo stato tiroideo.

Raccomandazione 30: *pazienti obesi eutiroidei non dovrebbero essere trattati con ormoni tiroidei.*

Depressione

In ogni paziente affetto da depressione dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di ipotiroidismo. I pazienti affetti da patologia autoimmune hanno maggior probabilità di sviluppare depressione o tiroidite post-partum. I pazienti in terapia con litio necessitano periodici controlli della funzione tiroidea, in quanto a rischio di gozzo e ipotiroidismo. Non esistono studi che dimostrino come la terapia con L-tiroxina sia in grado di alleviare i sintomi da depressione.

Raccomandazione 31: *non vi sono evidenze sufficienti a sostegno dell'utilizzo di ormoni tiroidei nei pazienti eutiroidei depressi.*

Patologie non tiroidee

Nei pazienti affetti da patologie acute o croniche può non essere facile l'interpretazione degli esami di funzione tiroidea. Stati di grave malattia e denutrizione possono associarsi a riduzione dei valori di T3 con T4 e TSH normali o bassi. Non vi sono evidenze che il trattamento con T4 o T3 sia efficace in questi stati. Pertanto, i pazienti con ipotiroidismo dubbio non devono essere trattati fino alla risoluzione della patologia di base. Infine, molti farmaci utilizzati in questi stati (amiodarone, glucocorticoidi, dopamina, ecc) possono influenzare i livelli di ormoni tiroidei.

SUPPLEMENTI DIETETICI E "NUTRACEUTICI" NEL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO

La maggior parte dei supplementi dietetici e dei nutraceutici (specifiche sostanze estratte dagli alimenti con qualità medicamentose) non è scientificamente riconosciuta come necessaria per il trattamento delle patologie. Per quanto riguarda le tireopatie, sono stati individuati una serie di "supporti tiroidei", "supplementi tiroidei" e prodotti che "promuovono la salute della tiroide". **Gli autori sconsigliano l'utilizzo di qualsiasi prodotto non testato scientificamente.**

Sovrapposizione di sintomi nelle persone eutiroidee e ipotiroidee

I sintomi dell'ipotiroidismo sono aspecifici e simili a sintomi associabili a molte altre condizioni in assenza di malattie. Ciò è dimostrato da studi di prevalenza della patologia tiroidea (Studio Colorado), che hanno dimostrato l'esistenza di molti più soggetti eutiroidei con sintomi suggestivi per ipotiroidismo che di pazienti con ipotiroidismo, subclinico o conclamato.

Eccessivo introito di iodio e ipotiroidismo

Lo iodio è usato come un vero farmaco (radioiodio) nel trattamento dell'ipertiroidismo e del cancro tiroideo. I supplementi contenenti fucus contengono fino a 150-250 µg di iodio per capsula, quando la dose raccomandata di iodio è di 150 µg/die per gli adulti (escluse gravidanza e allattamento). Nei pazienti eutiroidei, specialmente quelli affetti da tiroidite cronica, questi prodotti possono essere associati a significativi aumenti del TSH. Anche nelle donne in gravidanza, sebbene esse richiedano un introito di iodio fino a 200-300 µg/die, è sconsigliato l'utilizzo dei prodotti a base di fucus, in quanto il loro contenuto di iodio è variabile.

Raccomandazione 32.1: *nelle aree iodio-sufficienti non dovrebbe essere usata la supplementazione di iodio, incluso fucus o altri cibi contenenti iodio, per trattare l'ipotiroidismo.*

Raccomandazione 32.2: *per trattare le donne gravide iodio-carenti non dovrebbe essere usata la supplementazione di iodio sotto forma di fucus o altri prodotti contenenti alghe.*

Tiroide essiccata

La tiroide essiccata di derivazione animale contiene T4 e T3. Essendo una sostanza naturale, è stata utilizzata nelle persone eutiroidee desiderose di perdere peso o migliorare il tono dell'umore. Non esistono studi controllati che supportino l'uso preferenziale di ormone tiroideo essiccato piuttosto che di L-tiroxina sintetica nella terapia dell'ipotiroidismo o di altre disfunzioni tiroidee.

TRIAc

Il TRIAC è un metabolita attivo della T3 venduto in tutto il mondo per perdere peso. Il TRIAC sembra avere effetti scheletrici ed epatici tireomimetici maggiori rispetto alla T4. Tireotossicosi e ipotiroidismo sono suoi effetti avversi. È difficile monitorare i suoi effetti clinici e biochimici. Rimane incerto il suo ruolo nel trattamento dell'ipotiroidismo nella resistenza generalizzata all'ormone tiroideo, soprattutto quando la L-tiroxina da sola appare inadeguata. Non esistono dati che supportino il suo utilizzo in sostituzione alla T4.

Preparazioni che migliorano la funzione tiroidea

La L-tirosina è stata proposta come trattamento per l'ipotiroidismo, dato il suo ruolo nella sintesi dell'ormone tiroideo, tuttavia non esistono studi preclinici o clinici che dimostrino che abbia proprietà tireo-mimetiche. Lo stesso vale per una serie di sostanze (tra cui vitamina B, aglio, zenzero, ginko, liquirizia, magnesio, manganese, olearia, avena, ananas, potassio, palma nana e valeriana) inclusi in preparati definiti "preparazioni che migliorano la funzione tiroidea". È opportuno che ogni medico si impegni a istruire i pazienti sulla pericolosità di questi prodotti, poiché alcuni di questi possono contenere quantitativi significativi di T4 e/o T3.

Preparazioni tireomimetiche

Sono stati studiati alcuni prodotti con proprietà tireomimetiche, sebbene la loro efficacia clinica non sia comprovata: Ginseng Asiatico, un'alga a base di fucus, Capsaicina, Echinacea e Forskolina.

Selenio

Il selenio è un minerale essenziale in enzimi attivi nelle vie di ossido-riduzione e desiodazione dell'ormone tiroideo. In virtù di questi effetti biochimici, il selenio è stato studiato come modulatore delle patologie autoimmuni tiroidee. In un grande studio prospettico randomizzato la somministrazione di selenio (200 µg/die) in donne eutiroidee si è associata a riduzione di tiroiditi autoimmuni, tiroiditi post-partum e ipotiroidismo. Una recente metanalisi condotta su pazienti con tiroidite di Hashimoto in terapia con L-tiroxina ha dimostrato che la supplementazione con selenio è in grado di migliorare il tono dell'umore e ridurre il titolo anticorpale di TPOAb, ma non di migliorare il quadro ecografico tiroideo o modificare il dosaggio di L-tiroxina. Il selenio ha pertanto potenziali effetti benefici sull'ipotiroidismo e sull'autoimmunità tiroidea, compresa l'orbitopatia Basedowiana, sia come prevenzione che come terapia. Al momento, tuttavia, non esistono dati sufficienti che suggeriscano l'impiego routinario di selenio per prevenire o trattare l'ipotiroidismo.

Raccomandazione 33: *il Selenio non dovrebbe essere utilizzato nella prevenzione dell'ipotiroidismo.*

Raccomandazione 34: *pazienti che assumono supplementi dietetici o altri prodotti per trattare l'ipotiroidismo dovrebbero essere informati che questi non costituiscono un rimedio per l'ipotiroidismo e che, al contrario, potrebbero essere anche potenzialmente pericolosi in quanto contengono dosi non sicure di L-tiroxina o L-triiodotironina.*

FUTURE AREE DI RICERCA

Benefici a livello cardiaco del trattamento dell'ipotiroidismo subclinico

L'ipotiroidismo conclamato determina cambiamenti reversibili a livello cardiovascolare. Alcuni studi indicano che il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico, anche con TSH solo lievemente aumentato, determina una diminuzione dei lipidi aterogeni e dello spessore dell'intima-media carotidea. Non vi è accordo sul fatto che il rischio per malattie cardiovascolari sia età-dipendente nei pazienti con ipotiroidismo subclinico. Non vi sono ancora certezze riguardo all'efficacia della terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e del numero di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco.

Benefici a livello cognitivo del trattamento dell'ipotiroidismo subclinico

I dati sul beneficio della terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico sull'umore e le funzioni cognitive sono contrastanti.

Terapia combinate T4-T3

Esistono ancora dubbi sull'effettiva efficacia della terapia combinata T4-T3.

Monoterapia con T3

Al momento non è possibile considerare la terapia con T3 una valida alternativa alla terapia con T4, sebbene un recente studio in pazienti ipotiroidei, confrontando gli effetti della terapia con T3 con quelli della T4, non abbia dimostrato differenze significative in termini di valori di TSH raggiunti, perdita di peso, miglioramento del profilo lipidico ed effetti sulla funzione cardiovascolare, insulino-resistenza o qualità di vita.

Analoghi dell'ormone tiroideo

È in corso lo sviluppo di analoghi degli ormoni tiroidei (D-tiroxina, tiratricolo, eprotirome, acido diodotiropropionico) che abbiano effetti benefici selettivi su controllo del peso, livelli di lipoproteine e soppressione del TSH, senza provocare ipo- o ipertiroidismo a livello cardiaco e scheletrico. Sono necessari ulteriori studi al fine di verificare l'efficacia e i rischi di queste sostanze.

Screening per l'ipotiroidismo in gravidanza

Rimane poco chiaro se sia utile lo screening per l'ipotiroidismo in gravidanza. Rimangono ancora aperte le questioni riguardanti lo screening nelle donne a basso rischio e l'efficacia in termini economici dello screening al primo trimestre.

Sostanze e condizioni che influenzano la terapia con L-tiroxina e l'interpretazione dei test di funzionalità tiroidea

La funzione tiroidea può essere alterata da condizioni quali gravidanza, malassorbimento, sostanze utilizzate in diagnostica, prodotti alimentari e integratori. Anche alcuni farmaci (estrogeni, glucocorticoidi, amiodarone) possono alterare la funzione tiroidea, per cui è richiesta una maggiore sorveglianza. L'interferenza dei farmaci sulla funzione tiroidea può dipendere da molti aspetti: dosaggio, durata d'azione, momento di somministrazione durante la giornata, durata del trattamento, contenuto di iodio (organificato o non organificato), entità del pool di iodio, presenza o meno di patologia autoimmune tiroidea, noduli, funzione tiroidea, fattori genetici.