

## Società scientifiche

### TIREOPATIE SUBCLINICHE

#### Linee guida dell'American Thyroid Association

Le tireopatie "subcliniche" (o lievi) sono frequenti soprattutto in soggetti di età media e anziani e sono state argomento di molti studi negli ultimi anni, con risultati non sempre univoci nel definire criteri di diagnosi e di trattamento. L'American Thyroid Association (ATA) ha pertanto ritenuto opportuno pubblicare un aggiornamento delle linee guida su questi problemi, avvalendosi della collaborazione dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e dell'Endocrine Society (ES) per rispondere ai seguenti quesiti: 1) quale è la definizione di tireopatia subclinica? 2) quale ne è l'epidemiologia? 3) quali sono le conseguenze di una tireopatia subclinica non trattata? 4) quali sono i rischi e i vantaggi del trattamento di una tireopatia subclinica? 5) è giustificato uno screening di una tireopatia subclinica?

L'ATA premette che la diagnosi di tireopatia subclinica è essenzialmente una diagnosi di laboratorio e che i pazienti con questi disturbi presentano pochi sintomi e segni di disfunzione tiroidea o non ne presentano affatto. L'ATA sottolinea l'importanza della standardizzazione dei metodi di misura del TSH che debbono avere una sensibilità funzionale di almeno 0,2 mIU/L, indipendentemente dalla tecnica stabilita da ciascun laboratorio.

*Definizione di ipotiroidismo subclinico.* È definito come una concentrazione sierica di TSH al di sopra del limite massimo normale di riferimento statisticamente definito, quando la concentrazione sierica di T4 libera (FT4) è nei limiti normali di riferimento. Debbono essere escluse altre cause di aumento di TSH, come recenti modifiche del dosaggio di levotiroxina con difficoltà di raggiungere un equilibrio (specialmente in pazienti che non collaborano), transitori aumenti di TSH in pazienti ospedalizzati per malattie gravi o durante ricovero per tiroiditi "distruttive" (comprese tiroidite subacuta postvirale e postpartum), insufficienza surrenale primitiva non trattata, trattamento con TSH umano ricombinante e presenza di anticorpi eterofili contro proteine di topo che causano a volte concentrazioni sieriche falsamente elevate di TSH. In questi pazienti, sebbene un ipotiroidismo centrale (di solito ipotalamico) possa causare concentrazioni sieriche di TSH di poco aumentate dovute a TSH biologicamente inattivo, il livello di FT4 è in genere diminuito.

L'ATA riferisce che alcuni autori ritengono che il valore massimo normale di TSH sierico sia di 2,5 mIU/L in una popolazione rigorosamente selezionata per escludere malattie tiroidee o assunzione di farmaci che influenzano la funzione tiroidea. Ciò sarebbe confermato dall'osservazione di una più alta percentuale di individui che progrediscono verso l'ipotiroidismo conclamato e da una più alta prevalenza di anticorpi antitiroide in soggetti con TSH sierico superiore a 2,5 mIU/L. L'ATA ricorda che valori di TSH tra 2,5 e 4,5 mIU/L possono essere dovuti a problemi tecnici nel metodo di misura o ad abnormi isoforme di TSH circolanti o ad anticorpi eterofili e possono condurre a un'errata diagnosi di ipotiroidismo. Per questi motivi l'ATA ritiene che i valori normali di TSH sierico debbano collocarsi tra 0,5 e 4,5 mIU/L, tenendo presenti le oscillazioni normali della concentrazione sierica di TSH.

*Definizione di ipertiroidismo subclinico.* È definito come una concentrazione sierica di TSH al di sotto del limite minimo normale di riferimento statisticamente definito, quando la concentrazione sierica di FT4 e T3 è nei limiti normali di riferimento.

Iperitiroidismo subclinico può essere dovuto a iperproduzione di ormone tiroideo oppure a somministrazione, non intenzionale o inavvertita, di eccessive di ormone tiroideo.

Debbono essere escluse altre cause di basso livello di TSH, con normale concentrazione di FT4, come: ritardato ripristino dell'attività delle cellule ipofisarie produttrici di TSH durante e dopo terapia di ipertiroidismo, gravidanza normale, varie malattie non tiroidee (considettata "euthyroid sick syndrome"), somministrazione di dopamina, di glicocorticoidi e, possibilmente, di dobutamina. Si deve tenere presente che i pazienti con insufficienza ipofisaria o ipotalamica (compresi quelli con anoressia nervosa) possono spesso presentare livelli subnormali di TSH sierico, ma in questi casi è subnormale anche il livello di FT4.

*Epidemiologia delle tireopatie subcliniche.* La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico, che, negli Stati Uniti, varia dal 4 all'8,5% negli adulti, aumenta con l'età fino al 20% soprattutto nelle donne. Il rischio di ipotiroidismo subclinico si osserva in soggetti con precedente ipertiroidismo, con diabete mellito di tipo 1, con anamnesi famigliare di tireopatia o con pregresso trattamento radiante di cancro della testa e del collo; inoltre ipotiroidismo subclinico può comparire nel 20% dei pazienti che assumono farmaci tiroidei.

Dal 2 al 5% dei soggetti con ipotiroidismo subclinico evolvono verso un ipotiroidismo conclamato (definito come TSH sierico aumentato ed FT4 diminuito); questa progressione è proporzionale al valore basale iniziale di TSH sierico ed è più rapida nei soggetti con anticorpi antitiroide. Nei soggetti che non assumono ormoni tiroidei il valore di TSH sierico ritorna normale dopo 1 anno soltanto nel 5% dei casi.

La prevalenza di ipertiroidismo subclinico è molto più bassa di quella dell'ipotiroidismo subclinico; se ci si riferisce a un valore di TSH inferiore a 0,4 mIU/L, il 3,2% della popolazione può considerarsi con ipotiroidismo subclinico; se si escludono i pazienti con malattia tiroidea nota, la prevalenza scende al 2%. L'ipertiroidismo subclinico è più frequente nelle donne e in coloro che assumono basse quantità di iodio. Iperitiroidismo subclinico è più frequente in presenza di gozzo, di anamnesi di pregressa tireopatia o di storia famigliare di tireopatia, di fibrillazione atriale o di assunzione di farmaci contenenti iodio (ad esempio, amiodarone).

Qualora si faccia riferimento a valori di TSH sierico inferiori a 0,1 mIU/L, la prevalenza di ipertiroidismo subclinico scende allo 0,7%. Si deve tenere presente che questa condizione è frequente nei soggetti trattati con levotiroxina, nei quali la prevalenza varia dal 14 al 21%.

L'evoluzione verso un ipertiroidismo conclamato non è frequente quando il TSH sierico si colloca tra 0,1 e 0,45 mIU/L; quando è inferiore a 0,1 mIU/L la progressione verso l'ipertiroidismo conclamato varia dall'1 al 2% per anno. In molti di questi pazienti il valore di TSH sierico si normalizza col tempo. I pazienti con tiroidi nodulari di grandi dimensioni e concentrazioni subnormali di TSH sierico presentano un particolare rischio di ipertiroidismo conclamato qualora esposti ad alte concentrazioni di iodio.

*Conseguenze di un ipotiroidismo subclinico non trattato.* Le possibili conseguenze sono disfunzione cardiaca (comprensente condizioni arteriosclerotiche e mortalità cardiovascolare), aumento del colesterolo totale e LDL, sintomi ipotiroidici sistemici e neuropsichiatrici e progressione verso un ipertiroidismo conclamato. L'ATA, al fine di confrontare i dati non sempre univoci della letteratura, distingue le conseguenze di un ipotiroidismo subclinico in due gruppi: quello con TSH sierico tra 4,5 e 10 mIU/L e quello con TSH sierico superiore a 10 mIU/L. Nonostante questa distinzione i numerosi studi sull'argomento non hanno consentito di trarre conclusioni definitive. Infatti gli studi che hanno indicato modesta riduzione della contrattilità miocardica, dimostrata con ecocardiografia, non sono stati condotti a doppio cieco, hanno incluso pazienti con pregresso ipertiroidismo conclamato e non hanno stratificato i soggetti studiati secondo i valori di TSH sierico. Analoghe incertezze sono rilevate dall'ATA per quanto riguarda il rischio di cardiopatie ischemiche nei pazienti con ipotiroidismo subclinico e aumento del colesterolo totale e LDL, anche se, per quest'ultimo aspetto, sia stata osservato un benefico effetto della terapia con ormoni tiroidei. Per quanto concerne la sintomatologia sistemica l'ATA riporta i risultati di uno studio clinico randomizzato che ha indicato un'aumentata prevalenza di sintomi ipotiroidici in soggetti con ipotiroidismo subclinico; tuttavia questi risultati non sono stati confermati da altre ricerche.

L'ATA riferisce che il trattamento ha consentito di ottenere significativi risultati in pazienti sintomatici con ipotiroidismo subclinico; ma, anche in questo caso, l'inclusione di pazienti trattati in precedenza per ipertiroidismo, di quelli con TSH sierico tra 40 e 50 mIU/L e di soggetti probabilmente eutiroidei, ha messo in dubbio i risultati. Analoghe incertezze riguardano gli studi sugli effetti positivi del trattamento con levotiroxina di pazienti con ipotiroidismo subclinico e sintomatologia neuropsichica.

*Valutazione dell'ipotiroidismo subclinico.* Secondo l'ATA, se il TSH sierico è aumentato e non è stata misurata la concentrazione di FT4, la misura del TSH va ripetuta dopo 2 settimane, ma non oltre 3 mesi. Se l'aumento del TSH è confermato e l'FT4 è nei limiti della norma debbono essere ricercati sintomi e segni di ipotiroidismo, precedente trattamento di un ipertiroidismo (radioiodio, tiroidectomia parziale), ingrandimento della tiroide e storia familiare di malattia tiroidea; inoltre deve essere valutato il quadro lipidico; infine una particolare attenzione va posta alle donne in gravidanza.

Secondo l'ATA non vi sono attualmente dati sufficienti a favore o contro la misura degli anticorpi anti-perossidasi tiroidea (TPO), anche se viene riferito che la presenza di questi anticorpi identifica un'etiologia autoimmune e ha valore predittivo di più elevato rischio di ipotiroidismo conclamato.

*Rischi e vantaggi del trattamento di un ipotiroidismo subclinico.* Secondo l'ATA in queste circostanze ha essenziale importanza il contesto clinico. Infatti l'esperienza clinica ha indicato che il trattamento ha consentito un miglioramento dei sintomi e una diminuzione del livello del colesterolo LDL, sebbene non sia stata dimostrata una diminuzione della morbilità e della mortalità.

Un rischio del trattamento di un ipotiroidismo subclinico potrebbe essere la comparsa di un ipertiroidismo subclinico, che è stato segnalato dal 14 al 21% dei pazienti trattati con levotiroxina.

Nel caso di ipotiroidismo subclinico con TSH sierico tra 4,5 e 10 mIU/L l'ATA non consiglia un trattamento di routine con levotiroxina, ma ritiene necessario controllare la funzione tiroidea a intervalli da 6 a 12 mesi per monitorare il livello sierico di TSH. Tuttavia, poiché alcuni soggetti con TSH tra 4,5 e 10 mIU/L presentano sintomi compatibili con quelli di un ipotiroidismo, l'ATA ritiene che si possa ricorrere a una terapia con levotiroxina, controllando l'eventuale miglioramento clinico.

Nel caso di ipotiroidismo subclinico con TSH sierico oltre 10 mIU/L l'ATA ritiene utile un trattamento con levotiroxina per prevenire le manifestazioni di ipotiroidismo conclamato, pur riconoscendo che, al momento attuale, non vi sono chiare dimostrazioni che questa terapia riduca la colesterolemia totale e LDL e migliori il quadro clinico.

Nel caso di ipotiroidismo subclinico in gravidanza l'ATA consiglia di misurare il TSH sierico nelle donne gravide e in quelle che prevedono una gravidanza qualora presentino una storia clinica familiare o personale di tireopatia oppure sintomi o segni di gozzo o di ipotiroidismo, e in quelle con diabete di tipo 1 o con storia personale di malattie autoimmunitarie; inoltre nelle donne che sono in trattamento con levotiroxina, ma con livello di TSH nei limiti dell'ipotiroidismo subclinico, deve essere valutata la compliance e la corretta indicazione terapeutica.

Se i livelli sierici di TSH sono elevati è necessario un trattamento con levotiroxina per evitare un danno al feto e complicazioni neuropsicologiche da insufficienza tiroidea alla prole.

Nel caso di ipotiroidismo subclinico in soggetti trattati per ipotiroidismo conclamato con levotiroxina è necessario regolarne la dose al fine di portare il livello di TSH sierico ai valori di riferimento. Si sottolinea che, quando il TSH si colloca alla metà superiore dei valori di riferimento e il paziente trattato con levotiroxina continua a presentare sintomi di ipotiroidismo, è consigliabile aumentare il dosaggio della levotiroxina fino a portare il TSH sierico alla metà inferiore dei valori di riferimento.

*Conseguenze di un ipertiroidismo subclinico non trattato.* L'ATA elenca le conseguenze di una progressione verso l'ipertiroidismo conclamato: fibrillazione atriale, disfunzione cardiaca, sintomi di compromissione neuropsicologica, riduzione della densità minerale ossea e fratture.

L'ATA classifica questi pazienti in due categorie: 1) quelli con livelli di TSH bassi, ma misurabili (0,1-0,45 mIU/L) e 2) quelli con livelli di TSH decisamente bassi (<0,1 mIU/L); in entrambi i casi debbono essere escluse altre cause di subnormale livello di TSH oltre a quelle di ipertiroidismo subclinico.

L'ATA ricorda che il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico riduce la frequenza cardiaca e la portata cardiaca e aumenta la resistenza vascolare sistemica, mentre non vi sono attualmente dimostrazioni sicure che faciliti la cardioversione della fibrillazione atriale. Nei pazienti con ipertiroidismo subclinico di natura esogena la riduzione della levotiroxina porta alla normalizzazione della frequenza cardiaca, alla riduzione, peraltro non significativa, della frazione di eiezione ventricolare sinistra, mentre i beta-bloccanti riducono la frequenza delle extrasistoli atriali e la massa ventricolare sinistra, migliorando il riempimento diastolico.

Per quanto concerne i sintomi neuropsichiatrici e sistemici, l'ATA rileva che l'unico ampio studio su quasi settemila soggetti sani non selezionati (e non trattati con levotiroxina) non ha dimostrato associazione di livelli di TSH inferiori a 0,21 mIU/L con sintomi organici e psichici di ipertiroidismo.

Nei riguardi dei sintomi osteoarticolari l'ATA riferisce i risultati di meta-analisi che hanno indicato una diminuzione della densità minerale ossea in corso di prolungato ipertiroidismo subclinico e quelli di altri studi che hanno riportato un aumento del rischio di fratture.

*Valutazione di un ipertiroidismo subclinico.* Nel caso di TSH sierico tra 0,1 e 0,45 mIU/L non trattato con levotiroxina, la misura del TSH deve essere ripetuta per conferma e vanno eseguite le misure di FT4, T3 ed FT3 per escludere un ipotiroidismo centrale o malattie non tiroidee.

Nei pazienti con cardiopatie o altre serie condizioni patologiche le misure vanno ripetute entro due settimane, negli altri casi entro 3 mesi. Qualora FT4 e T3 siano nei limiti normali e il paziente non presenti sintomi di cardiopatia o di disritmie, i controlli debbono essere ripetuti a intervalli da 3 a 12 mesi fino a che il TSH sierico non sia normalizzato.

Nel caso di TSH inferiore a 0,1 mIU/L l'ATA consiglia di ripetere la misura, insieme a quella di FT4 e T3 o FT3, entro 4 settimane. Se vi sono sintomi e segni di cardiopatia questo intervallo va ridotto.

In caso di ipertiroidismo subclinico endogeno con TSH < 0,45 mIU/L l'ATA consiglia ulteriori controlli al fine di identificare l'etiologia. In questi pazienti la captazione dello iodio radioattivo e la scintigrafia possono permettere la distinzione tra una tiroidite distruttiva e un ipertiroidismo dovuto a malattia di Graves-Basedow o a gozzo nodulare.

*Rischi e vantaggi del trattamento di un ipertiroidismo subclinico.* Nel caso di TSH sierico tra 0,1 e 0,45 mIU/L, se il paziente è in trattamento con levotiroxina

per un ipotiroidismo in assenza di noduli tiroidei o cancro della tiroide, l'ATA consiglia di ridurre le dosi di levotiroxina per consentire un aumento del TSH verso i limiti di riferimento.

Nel caso di ipertiroidismo subclinico esogeno con TSH < 0,1 mIU/L, in assenza di noduli o di cancro della tiroide, le dosi di levotiroxina vanno ridotte.

In caso di ipertiroidismo subclinico endogeno con TSH tra 0,1 e 0,45 mIU/L il trattamento va preso in considerazione soltanto negli anziani per le possibili complicanze cardiache; negli altri casi non vi sono sufficienti dimostrazioni di un'associazione con effetti indesiderati.

Nei pazienti con ipertiroidismo subclinico endogeno e TSH sierico inferiore a 0,1 mIU/L, secondo l'ATA non è richiesto trattamento, tranne che con beta-bloccanti per un controllo dei sintomi; viene ricordato che in questi casi una tiroidite distruttiva (post-partum o post-virale) risolve spontaneamente. È peraltro consigliato il trattamento in caso di malattia di Graves-Basedow o malattia nodulare della tiroide per il pericolo di fibrillazione atriale e/o osteopenia, specialmente negli anziani.

#### *Screening di una tireopatia subclinica.*

L'ATA ritiene che lo screening di soggetti con iper- o ipotiroidismo asintomatico, e il conseguente trattamento, consentano un significativo vantaggio. L'ATA ricorda, a questo proposito, che le disfunzioni tiroidee sono prevalenti in alcune popolazioni, nelle donne di oltre 60 anni, nei soggetti con pregressi trattamenti radianti o interventi sulla tiroide e nei pazienti con diabete di tipo 1 o con storia personale di malattie autoimmunitarie, di fibrillazione atriale e di tireopatie.