

**Corso di Formazione A Distanza**

# **IL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO IN MEDICINA GENERALE: CONSAPEVOLEZZA E CONOSCENZA**

Evento Ecm 247-115874

01 aprile 2015 - 01 aprile 2016

ore formative: 20

Crediti Ecm 20

## **FACULTY**

**Donatella Alesso** - *Responsabile divisione formazione Fimmg Metis*

**Andrea Pizzini** - *Medico di medicina generale*

**Sebastiano Filetti** - *Professore di Medicina Interna Università La Sapienza  
di Roma*

con la collaborazione di:

**Maria Laura Luchetta** - *Medico di medicina generale*

## **RAZIONALE E INTRODUZIONE**

Tra le malattie croniche che richiedono un attento disease management del medico di medicina generale (MMG), sia diretto sia condiviso con lo specialista, le patologie tiroidee hanno indubbiamente una grande rilevanza. I disturbi della tiroide, a causa dei numerosi, diversi e spesso aspecifici sintomi di cui sono responsabili, frequentemente sono portati all'attenzione del medico di medicina generale e, se non attentamente valutati, possono costituire un problema diagnostico. Una diagnosi precoce, anche attraverso interventi di medicina di iniziativa su soggetti selezionati per caratteristiche specifiche (età, patologie concomitanti, post partum, ecc.), potrebbe tradursi in una migliore qualità di vita e in razionalizzazione delle spese per il SSN.

In particolare l'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale e causa di frequenti consultazioni con il MMG.

Nonostante questo, ancora oggi in Italia si tende a collocare diagnosi e trattamento di tutte le patologie tiroidee tra le competenze esclusivamente specialistiche; se questo è corretto per alcune forme, molte altre possono rientrare nell'ambito degli interventi delle cure primarie, e praticamente per tutte si può validamente proporre il modello delle shared care, con diversi e variabili gradi e modalità di intervento delle varie figure.

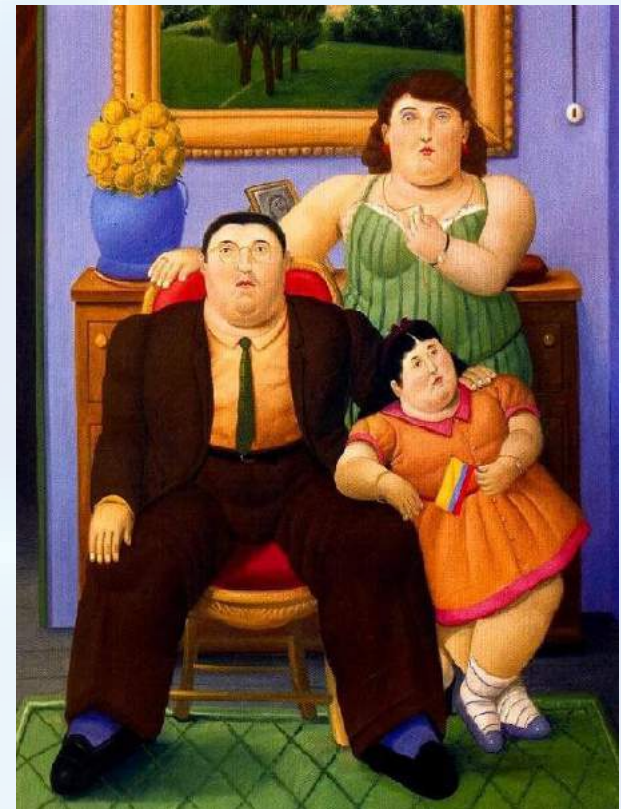
L'ipotiroidismo soprattutto richiede una costante educazione del paziente sulle modalità di assunzione, un attento monitoraggio della terapia, specialmente per il problema dell'interferenza dei farmaci sull'assorbimento intestinale della tiroxina e una scelta della formulazione farmacologica accurata.

Il corso si sviluppa attraverso la risoluzione di un caso clinico complesso e familiare che attraverso gli specifici approfondimenti contribuisce all'analisi delle varie sfaccettature della patologia e della sua terapia.

## INTRODUZIONE

I signori N. Salvatore di 48 anni e la moglie N. Angela di 43 anni, si sono trasferiti da poco da un'altra città con la figlia di 12 anni Silvia.

Sono apparentemente in buona salute e non assumono farmaci. Salvatore fa il Camionista da 15 anni, Angela è casalinga. Entrambi hanno uno stile di vita sedentario.



"Famiglia colombiana" di Botero del 1999

## MODULO 1

Oggi si presentano per la prima volta in studio per una visita dovuta ad un problema di Salvatore.

Avete riservato un appuntamento «lungo» perché ha riferito che vi deve presentare una situazione che da un po' di tempo lo preoccupa:

*Continua ad aumentare di peso, nonostante sia sempre a dieta...!*

*"È vero non riesco sempre a seguirla, ma... l'impegno c'è."*

## **ALL'ANAMNESI FAMILIARE:**

Nonna materna con struma tiroideo, morta per Carcinoma mammario;

Madre con ipertensione arteriosa e con Carcinoma mammario.

## **ALL'ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:**

Tonsillectomia senza adenoidectomia all'età di 7 anni. Fin da bambino è sempre stato in sovrappeso ma ora ha raggiunto il massimo con un BMI= 32,8 ed una circonferenza vita di 119cm.



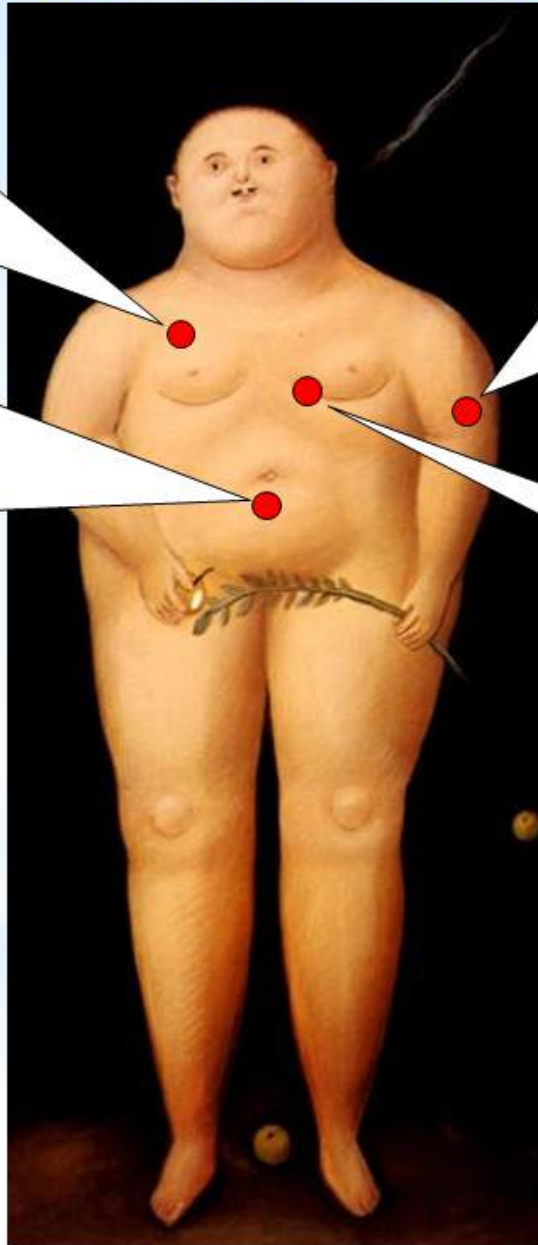
## ESAME OBIETTIVO

### TORACE:

Frequenza: 18 m'  
Fremito vocale tattile: nn  
Percussione: suono chiaro polmonare  
Auscultazione: MV

### ADDOME:

Globo, trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione.  
Fegato a 2 dita dall'arco costale, milza nei limiti.  
Non masse anomale.  
Circonferenza vita: 119cm



PA: 130/75 mm Hg  
Polso: 80 m', ritmico.  
Polsi periferici: presenti normo-isosfigmici.  
Aumento peso nell'ultimo anno: 110Kg (+10Kg)  
h 183cm - BMI 32,8

### CUORE:

Frequenza: 70 m' ritmico.  
Itto della punta: V° spazio IC, emiclaveare sin.  
Auscultazione: toni cardiaci puri ritmici, non soffi.



# APPROFONDIMENTO SU OBESITÀ ED IPOTIROIDISMO

a cura di A. Pizzini – D. Alesso

- Se è vero che spesso le persone con Ipotiroidismo conclamato presentano un peso eccessivo, è però altrettanto vero che l'Ipotiroidismo è una rara causa di obesità.
- Recentemente è stato pubblicato un'interessante articolo (Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* (2014) 45:92–97) nel quale si sottolinea che in realtà l'ipotiroidismo non causa obesità, ma dipende da essa.
- Già in passato si era ben evidenziato come spesso nei pazienti obesi vi è un alterato assetto ormonale (*Obesity and endocrine disease. Endocrinol Metab Clin N Am* 32 (2003) 895–914), ma questa alterazione sarebbe più una conseguenza che una causa; in realtà l'obesità è molto frequentemente dovuta a disordini dell'alimentazione e dello stile di vita del paziente.

Dalle Linee Guida Italiane dell'AME (APPROCCIO ENDOCRINO ALL'OBESITÀ - 2007) queste sono le cause di Obesità di origine endocrina:

### **Obesità endocrine**

<b>Ipotalamo- ipofisi</b>	<b>Tiroide</b>
Deficit di GH	Ipotiroidismo primitivo
Nanismo di Laron	
Ipogonodismo ipogonadotropo	<b>Surrene</b>
Iperprolattinemia	S. di Cushing
M.di Cushing	
Ipotiroidismo centrale	<b>Pancreas</b>
	Insulinoma
<b>Ovaio</b>	
Sindrome dell'ovaio policistico	<b>Testicolo</b>
Ipogonadismo primitivo	Ipogonadismo primitivo

In merito alla descrizione delle risposte al quesito posto nel CASO CLINICO:

**a) OBESITÀ ALIMENTARE/SCORRETTO STILE DI VITA**

È la causa più frequente di eccesso ponderale, mentre le cause endocrine di obesità sono ridotte e spesso ben evidenti con segni e sintomi correlabili con la patologia di fondo.

**b) SINDROME DI CUSHING**

Se l'obesità è per lo più sempre presente nei pazienti con Ipercorticosurrenalismo, il riscontro del quadro clinico tipico della Sindrome di Cushing orienta la diagnosi, e l'obesità è, in questa categoria di pazienti, molto particolare: si tratta infatti per lo più di un'obesità di tipo viscerale. La disposizione dell'adipe è per lo più al volto ("a luna piena"), al tronco (accumulo di grasso nelle fosse sovraclavari e nella regione cervico-dorsale a "gibbo di bufalo") ed all'addome. Questa è la conseguenza dell'iperinsulinismo e dell'azione diretta del cortisolo sulla differenziazione adipogenetica in tali aree corporee.

Se prendiamo la semplice frequenza dei sintomi e segni che si associano al quadro clinico conclamato di Sindrome di Cushing, vediamo come i sintomi ed i segni hanno una frequenza particolare.

<b>SINTOMO O SEGNO</b>	<b>FREQUENZA</b>
Obesità	94
Pletora facciale	84
Irsutismo	82
Ipertensione arteriosa	72
Debolezza muscolare	58
Strie rubre / Atrofia cutanea	52
Acne	40
Ecchimosi	36
Edema	18
Cefalea	14
Iperpigmentazione	6

È necessario però poter attribuire a ciascun segno o sintomo un peso specifico nella probabilità a priori di avvalorare od escludere l'ipotesi diagnostica posta.

In letteratura vi sono numerosi lavori che, valutando la specificità e significatività statistica dei segni e sintomi in un paziente in cui si sospetti una Sindrome di Cushing, ne esprimono il valore in termini di Rapporto di Verosimiglianza (Likelihood Ratio).

Questo numero esprime quanto, il trovare un determinato dato clinico, aggiunge o toglie al sospetto diagnostico iniziale.

Senza addentrarsi nell'approfondimento di questi concetti statistici, per una rapida interpretazione dei dati si può semplificare dicendo che:

- Più il valore di likelihood ratio è superiore rispetto a 1, più la presenza del segno o sintomo avvalora l'ipotesi diagnostica iniziale
- Più il valore di likelihood ratio è inferiore rispetto a 1, più l'assenza del segno o sintomo allontana l'ipotesi diagnostica iniziale

La seguente tabella riassume i risultati di numerosi studi che hanno raccolto tali aspetti:

<b>SEGNI VITALI:</b>				
Ipertensione arteriosa	25-38	83-94	2,3	0,8
Edema	38-57	56-83	1,8	0,7
<b>HABITUS:</b>				
Facies Lunare	98	41	1,6	0,1
Adiposità centrale	72-90	62-97	3,0	0,2
Obesità generalizzata	4	38	0,1	2,5
<b>SEGNI CUTANEI:</b>				
Pliche sottili	78	99	115,6	0,2
Ecchimosi	54-71	69-94	4,5	0,5
Strie rubre	46-52	63-78	1,9	0,7
Acne	52	76	2,2	0,6



Da questi dati risulta che il segno più specifico e con più alta predittività positiva e negativa è il riscontro di Pliche cutanee sottili: queste infatti evidenziano il fatto che i depositi di adipe sono esclusivamente viscerali e non sottocutanei: quindi se il reperto clinico è presente la probabilità che si tratti veramente di Sindrome di Cushing diventa molto alta, invece se non c'è questa si riduce di moltissimo.

Come si può rilevare la presenza di sola obesità (anche se definita come centrale) non è così sensibile, se non per escludere la presenza di una Sindrome di Cushing sottostante.

Le linee Guida AME raccomandano:

*"Lo screening della funzione surrenalica non è indispensabile in tutti i soggetti obesi ma, in presenza di obesità prevalentemente viscerale, specie nei soggetti di sesso femminile, può essere utile la determinazione della cortisoluria delle 24 ore e l'esecuzione di un test di inibizione con desametasone a basse dosi (1 mg) overnight."*

### c) **IPOTIROIDISMO**

Come già affermato, l'ipotiroidismo non può essere considerato un causa frequente di obesità, e devono essere più le caratteristiche del quadro clinico in generale a far sospettare la diagnosi di Ipotiroidismo.

Comunque le linee Guida AME raccomandano:

*“Nel soggetto obeso è raccomandabile uno screening iniziale della funzione tiroidea con la sola determinazione del TSH (-riflesso), anche in assenza di sintomatologia conclamata, al fine di identificare le forme subcliniche di iper o ipofunzione.”*

#### **d) IPOGONADISMO**

Nel genere maschile vi è una correlazione tra ipogonadismo ed obesità. Anche qui tuttavia il quadro clinico che si associa alla riduzione del Testosterone circolante (impotenza e atrofia testicolare, quadro clinico di ipogonadismo) sono essenziali per porre il sospetto diagnostico.

Le linee Guida AME raccomandano:

*“In assenza di rilievi clinici/sintomatologia suggestivi per ipogonadismo, la determinazione del testosterone nello screening del soggetto obeso non è necessaria.”*

## MODULO 2

Dopo la visita anche la moglie, Angela, vi dice che Lei sta bene, ma in realtà ha alcuni problemi che stanno diventando sempre più fastidiosi:

*“Sono sempre stanca, l'intestino è diventato molto pigro e poi ha sempre freddo: in casa gli altri stanno bene, io invece devo sempre coprimi di più”*

## **ALL'ANAMNESI FAMILIARE**

Madre operata per Struma tiroideo ed attualmente in trattamento L-Tiroxina.

Padre di 69anni con Cardiopatia Ischemica ed un IMA 10 anni fa.

## **ALL'ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:**

Dislipidemia con Ipercolesterolemia all'ultimo controllo effettuato 6 mesi fa:

Colesterolo Totale=312mg%; HDL= 39mg%; Trigliceridi= 240mg%: trattata con

la sola dieta per intolleranza alla Statina (aumento del CPK). Anemia

mormocromica e normocitica con iposideremia. Non è cambiata di peso

nell'ultimo anno ed ha un BMI di 28 con circonferenza addominale di 98cm.

## ESAME OBIETTIVO

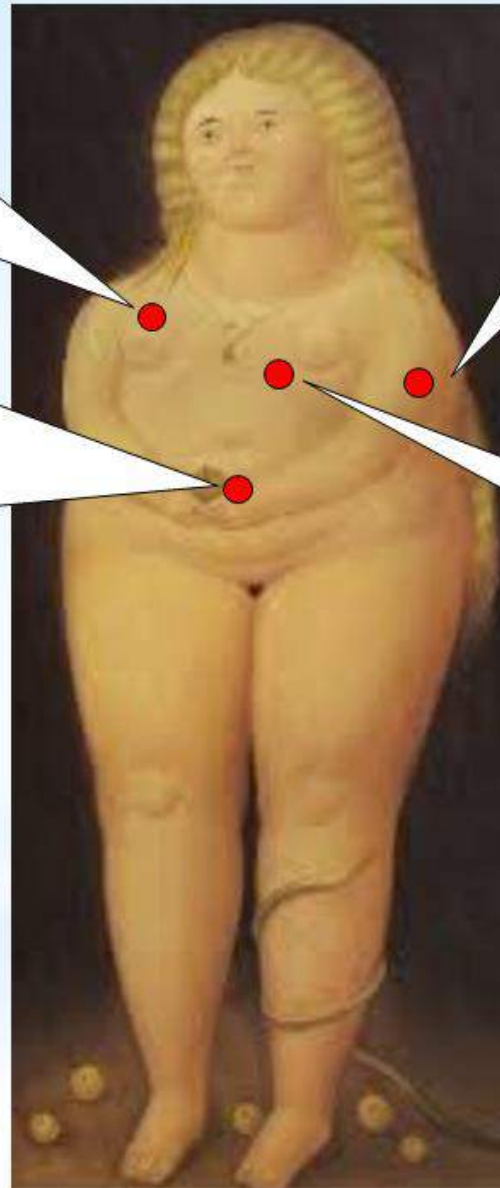
# ESAME OBIETTIVO

### TORACE:

Frequenza: 17 m'  
Fremito vocale tattile: nn  
Percussione: suono chiaro polmonare  
Auscultazione: MV

### ADDOME:

Globoso, trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione.  
Fegato e milza nei limiti.  
Non masse anomale.  
Alvo stitico.  
Circonferenza vita: 98cm



PA: 110/70 mm Hg  
Polso: 68 m', ritmico.  
Polsi periferici: presenti normo-isosfigmici.  
Peso stabile con BMI=28

### CUORE:

Frequenza: 68 m' ritmico.  
Itto della punta: V° spazio IC, emiclaveare sin.  
Auscultazione: toni cardiaci puri ritmici, non soffi.

"Eva" di Botero del 1968



# APPROFONDIMENTO SUI SINTOMI E SEGNI DI IPOTIROIDISMO NELL'ADULTO

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

Numerosi dei Segni e sintomi qui descritti sono presenti solo nell'Ipotiroidismo conclamato, in quanto è necessario del tempo per l'instaurarsi delle modifiche che la riduzione degli ormoni tiroidei circolanti comporta.

## **a) CUTE, MUCOSE ED ANNESSI**

Nell'ipotiroidismo si ha un accumulo cutaneo e sottocutaneo di mucopolisaccaridi (principalmente acido ialuronico e condroitin-solfato), che richiamano liquidi. Questi cambiamenti provocano una modifica della cute che diviene di consistenza simil-gelatinosa con un edema non

improntabile; questo ha portato nel 1877 Ord a coniare il termine "mixedema". Questi cambiamenti possono persistere anche per molti mesi anche dopo l'inizio di una terapia sostitutiva efficace.

Alcuni pazienti con mixedema da ipotiroidismo, hanno anche una tinta gialla alla loro pelle; questo si verifica a causa di un'ipercarotinemia dovuta alla ridotta conversione dei carotenoidi a retinolo; questo fenomeno è particolarmente evidente alle palme delle mani ed alle piante dei piedi.

L'apparente freddezza della pelle è da attribuire al diminuito afflusso di sangue ed al rallentamento del metabolismo. Vi è poi una riduzione nella produzione di sebo con una conseguente maggior aridità della cute che

appare secca e squamosa. I capelli sono radi, disidratati e fragili, le unghie deboli e striate, le sopracciglia rade specie nel terzo laterale.

L'infiltrazione mixedematosa è responsabile anche della voce roca (per il mixedema delle corde vocali), della macroglossia e del turgore labiale che contribuiscono a rendere l'eloquio lento ed impacciato: questo veniva descritto come: *“la cattiva registrazione della voce di una persona assennata, un po' stordita, con un brutto raffreddore ed una prugna in bocca”*.

Tutte queste modifiche contribuiscono alla caratteristica facies mixedematosa amimica del paziente ipotiroideo.

## **b) APPARATO CARDIOVASCOLARE**

Nell'ipotiroidismo conclamato i segni più caratteristici sono la bradicardia e la riduzione della gittata cardiaca con un rallentamento della velocità di circolo: questo è dovuto alla mancanza dell'effetto cronotropo ed inotropo positivo che normalmente gli ormoni tiroidei esercitano.

È frequente il riscontro di cardiomegalia per l'atonia, l'infiltrazione mixedematosa del miocardio e per la presenza di un versamento pericardico. L'ECG evidenzia alcune alterazioni caratteristiche, quali la bradicardia, la riduzione dei voltaggi e l'appiattimento o inversione.

dell'onda T. Le resistenze arteriolarie periferiche sono frequentemente aumentate.

Vi è un aumentato rischio di sviluppare un'aterosclerosi coronarica per le alterazioni del metabolismo lipidico con lo sviluppo di una ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia con una ridotta mobilizzazione degli acidi grassi liberi. Tuttavia la cardiopatia ischemica è raramente sintomatica, verosimilmente per le ridotte richieste metaboliche e di ossigeno da parte del cuore mixedematoso. È da segnalare, però, che le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica possono diventare relativamente più frequenti proprio quando viene instaurata la terapia sostitutiva con L-Tiroxina, soprattutto quando la dose iniziale risulta essere

troppo elevata o gli incrementi progressivi della dose troppo rapidi; questo è vero specialmente per le persone più anziane. Nel lungo periodo, invece, la terapia sostitutiva porta ad un miglioramento di una preesistente angina pectoris sia per la normalizzazione del profilo lipidico, sia per il miglioramento della perfusione miocardica conseguente al ripristinarsi delle normali condizioni emodinamiche.



### **c) FUNAZIONE RENALE**

Si manifesta frequentemente una riduzione del filtrato glomerulare con un modesto aumento della creatininemia e dell'azotemia.

### **d) APPARATO GASTRO-ENTERICO**

Il sintomi più comune è la stipsi che può diventare ostinata. È dovuta al rallentamento delle peristalsi intestinale.

Nell'ipotiroidismo di origine autoimmune può essere presente una gastrite cronica atrofica con conseguente ipo- o acloridia gastrica e difettoso assorbimento del ferro, Vit. B12 e folati.

## **e) APPARATO EMOPOIETICO**

L'anemia è molto frequente perché nell'ipotiroidismo ha diversi meccanismi patogenetici.

Può essere normocitica e normocromica per la ridotta secrezione renale di eritropoietina e per le ripetute menometrorragie; ipocromica e microcitica da ridotto assorbimento di ferro; macrocitica e megaloblastica da ridotto assorbimento di Vit. B12 e folati.

## **f) SISTEMA NEURO-PSICHICO**

Si osserva un rallentamento delle funzioni intellettive con conseguente apatia, lentezza nell'ideazione e sonnolenza più o meno accentuata fino alla letargia. Vi può essere una deflessione del tono dell'umore in senso Depressivo.

I riflessi tendinei sono torpidi e rallentati, in particolar modo numerosi studi hanno evidenziato come il rallentamento del RIFLESSO ACHILLEO nel paziente con ipotiroidismo è il segno che più si correla con la conferma del sospetto diagnostico iniziale.

I pazienti manifestano astenia, stanchezza e sensazione cronica di affaticamento.

## **g) APPARATO ENDOCRINO**

Nel 20-30% dei casi vi è un'associazione con un'IperProlattinemia che può dar luogo nella donna alla comparsa di sintomi quali: galattorrea, amenorrea ed altri disordini mestruali con cicli anovulatori, oligomenorrea e meno-metrorragie.

Nelle forme di più lunga durata può essere rilevabile un'iperplasia ipofisaria con secondario aumento del volume e slargamento della sella turcica.

## **h) APPARATO OSTEO-MUSCOLARE**

La massa e la consistenza dei muscoli possono aumentare; ciò però è dovuto ad una pseudo-ipertrofia determinata da un'infiltrazione mixedematosa del tessuto. I sintomi sono in genere parestesie e crampi.

La diagnosi clinica di Ipotiroidismo è sicuramente agevole nei quadri conclamati, quando il quadro si è instaurato ormai da tempo e gli effetti della carenza degli ormoni tiroidei si sono manifestati chiaramente. Diventa invece difficile nelle fasi più precoci di malattia, poiché all'inizio, raramente, si manifestano contemporaneamente i principali segni e sintomi della malattia; la comparsa della sintomatologia è tipicamente lenta ed insidiosa, potendo trarre in errore proprio il Medico di Famiglia che spesso vede con regolarità i suoi pazienti, e quindi più difficilmente si accorge delle insidiose modifiche del quadro clinico verso l'ipotiroidismo: sovente la diagnosi viene ritardata anche di anni ed erroneamente indirizzata verso i più diversi quadri morbosi: cardiopatie, emopatie, dermopatie, dislipidemie, psicopatie, ecc...



Infatti se prendiamo la semplice frequenza dei sintomi e segni che si associano al quadro clinico dell'Ipotiroidismo conclamato, vediamo come i sintomi ed i segni sono, sebbene molto frequenti nei pazienti con ipotiroidismo, estremamente vaghi e comuni a molte altre patologie (depressione, Anemie carenziali, ecc...) o situazioni che non riconoscono alla loro origine nessuna causa patologica certa (invecchiamento, errori alimentari, ecc...).

È necessario dunque poter attribuire a ciascun segno o sintomo un peso

**Tabella 21.2 - Frequenza relativa dei sintomi e segni nell'ipotiroidismo conclamato.**

Sintomo o segno	Frequenza %
Adinamia	99
Cute secca e ruvida	97
Sonnolenza	91
Eloquio rallentato	91
Edema palpebrale	90
Sensazione di freddo	89
Ridotta sudorazione	89
Macroglossia	82
Edema del volto	79
Secchezza e fragilità dei capelli	76
Cardiomegalia	68
Pallore cutaneo	67
Riduzione della memoria	66
Stipsi	61
Aumento di peso	57
Dispnea	55
Edema periferico	55
Voce rauca	52
Meno-metrorragie	32
Palpitazioni	31
Toni cardiaci parafonici	30
Ipoacusia	30
Precordialgie	28

specifico nella probabilità a priori di avvalorare od escludere l'ipotesi diagnostica di ipotiroidismo.

In letteratura vi sono numerosi lavori che, valutando la specificità e significatività statistica dei segni e sintomi in un paziente, nel quale si sospetti un ipotiroidismo, ne esprimono il valore in termini di Rapporto di

Verosimiglianza (Likelihood Ratio).

Questo numero esprime quanto, il trovare un determinato dato clinico, aggiunge o toglie al sospetto diagnostico iniziale.

Senza addentrarsi nell'approfondimento di questi concetti statistici, per una rapida interpretazione dei dati si può semplificare dicendo che:

- Più il valore di likelihood ratio è superiore rispetto a 1, più la presenza del segno o sintomo avvalora l'ipotesi diagnostica iniziale
- Più il valore di likelihood ratio è inferiore rispetto a 1, più l'assenza del segno o sintomo allontana l'ipotesi diagnostica iniziale

La seguente tabella riassume i risultati di una review che ha raccolto tali aspetti (**Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful? Seshadri MS and others J Gen Intern Med. 1989;4:490-492**).

PER VALUTARE IN UN PAZIENTE LA PRESENZA DI IPOTOROIDISMO

Reperto clinico	Sensibilità %	Specificità %	LR +	LR -
<b>CUTE:</b>				
Pelle ruvida	29	95	5,6	0,7
Pelle secca e fredda	16	97	4,7	0,9
Gonfiore periorbitale	53	81	2,8	0,6
Gonfiore del polso	39	86	2,9	0,7
<b>ESAME GENERALE:</b>				
Voce ipotiroidea	37	93	5,4	0,7
Frequenza cardiaca < 70'	29	93	4,1	0,8
Ingrossamento Tiroide	46	84	2,8	0,6
Rifl esso Achilleo lento	91-99	94-97	18,7	0,1

Viene poi proposta la valutazione del PUNTEGGIO DIAGNOSTICO DI BILLEWICZ che consente di provare o escludere con altissima probabilità la presenza di ipotiroidismo in un paziente in base alla presenza o assenza di alcuni segni o sintomi. (Se il dato non è valutabile il punteggio è 0)

Reperto clinico	Punteggio se si trova	
	Presente	Assente
<b>SINTOMI:</b>		
Ridotta sudorazione	+6	-2
Cute secca	+3	-6
Intolleranza al freddo	+4	-5
Aumento del peso	+1	-1
Stipsi	+2	-1
Raucedine	+5	-6
<b>SEGNI:</b>		
Movimenti lenti	+11	-3
Pelle ruvida	+7	-7
Pelle fredda	+3	-2
Gonfiore periorbitale	+4	-6
Frequ. cardiaca < 75'	+4	-4
Riflesso Achilleo lento	+15	-6

Per la nostra Paziente il punteggio di Billewicz così calcolato è di 36.

Per l'interpretazione possiamo dire che se il Paziente ha un punteggio inferiore a 15 la probabilità che abbia un ipotiroidismo diventa molto remota, invece se il punteggio supera i 30 si avvalora di molto tale ipotesi.

Infatti nella seguente tabella vediamo i corrispettivi valori di likelihood ratio.

Reperto clinico	Sensibilità %	Specificità %	LR +	LR -
<b>Punteggio di Billewicz:</b>				
meno di 15 punti	3-4	28-68	0,1	-
tra 15 e 29 punti	35-39	-	Ns	-
più di 30 punti	57-61	90-99	18,8	-



Quindi possiamo dire che è probabile che la nostra Paziente Angela abbia l'ipotiroidismo e che quindi è appropriato proseguire con il percorso diagnostico.

# APPROFONDIMENTO SU INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO NEL SOSPETTO DI IPOTIROIDISMO NELL'ADULTO

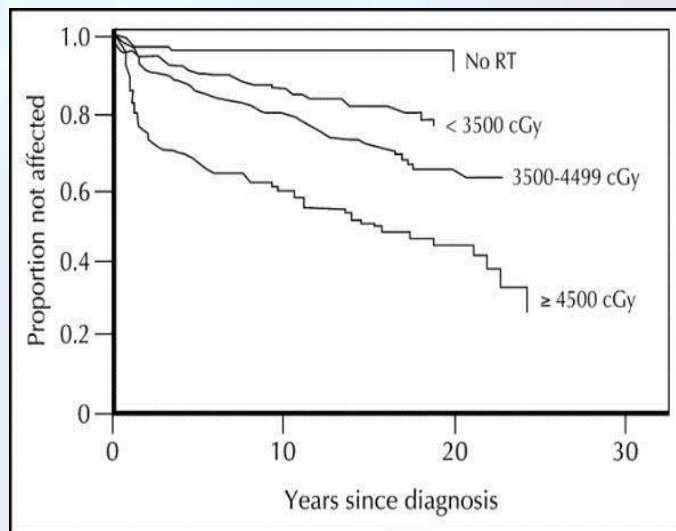
*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

- La valutazione dei segni e sintomi, magari mediante il calcolo del Punteggio diagnostico di Billewicz, dà un'alta probabilità che il quadro clinico sia sostenuto da una ridotta secrezione di ormoni tiroidei.
- Vi sono tuttavia altri dati che possono essere considerati nell'inquadramento globale del paziente.
- **a) ANAMNESI FAMILIARE**
  - Le patologie tiroidee hanno un familiarità diretta con una prevalenza di espressione nel genere femminile.

È dunque importante verificare la presenza di tireopatie o malattie autoimmuni nei parenti del paziente, perché questo può avvalorare l'ipotesi della presenza di patologia tiroidea anche nel nostro paziente.

## b) ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

Il rilievo anamnestico di pregressi interventi chirurgici sulla tiroide, di terapia con radioiodio, la presenza di malattie autoimmuni, favorisce il



sospetto clinico di ipotiroidismo.

Un dato spesso trascurato, ma di estrema rilevanza clinica e prognostica, è la presenza di terapie radianti sulla tiroide e/o la regione del collo in generale: la

probabilità che il paziente manifesti un ipotiroidismo secondario alla radioterapia è alta, è correlata alla dose erogata sulla tiroide e, soprattutto, è ben documentato come l'ipotiroidismo possa insorgere anche molti anni dopo la radioterapia. La sorveglianza in questo gruppo di pazienti è dunque importantissima, anche per il rischio di Carcinoma della tiroide radioindotto che, contemporaneamente, è presente in questo gruppo di pazienti.

Importante è, poi, anche la valutazione di eventuali terapie in corso e che possano interferire con la corretta funzionalità tiroidea: in particolare è noto come l'Amiodarone ed il Litio possano indurre ipotiroidismo. In genere la presenza di ipotiroidismo non deve comportare l'automatica

sospensione del farmaco ma il rapporto rischio/beneficio della continuazione di tali trattamenti andrà stabilita con lo specialista endocrinologo concerto con lo specialista che li ha prescritti (cardiologo, neurologo, ecc.). Tutti i pazienti in trattamento con amiodarone o litio dovrebbero avere un controllo della funzione tiroidea prima dell'inizio del trattamento e quindi essere monitorati ogni 6-12 mesi durante il trattamento (per l'amiodarone fino ad un anno dopo la cessazione del trattamento).

Anche l'eccesso, o più frequentemente la carenza, di iodio nella dieta possono determinare un'alterazione della funzionalità tiroidea, così come l'interferone che attiva processi autoimmuni o la dieta ricca di gozzigeni

naturali con sostanze tiocianosimili ad esempio presenti nelle brassicacee (contenute nei cavoli e broccoli).

È poi importante la valutazione di eventuali patologie di altri apparati (cardiaco, renale, gastro-enterico, neurologico, ecc...) concomitanti che possano aggravare e/o complicare il quadro clinico e determinare personalizzazioni del percorso diagnostico e terapeutico di quel paziente.

### **c) VALUTAZIONE DEGLI ESAMI DI LABORATORIO**

Spesso il paziente presenta delle alterazioni degli esami di laboratorio direttamente secondarie alla ridotta funzionalità tiroidea e che, quindi, possono avvalorare il sospetto diagnostico se visti nell'insieme dei reperti clinici che caratterizzano il nostro paziente.

Come visto, il paziente, spesso presenta un'ipercolesterolemia ed una ipertrigliceridemia che difficilmente sarà correggibile con la dieta. Inoltre, spesso, l'inizio di una terapia farmacologica determina effetti collaterali con maggior frequenza e maggior gravità: nei pazienti affetti da ipotiroidismo si può verificare un notevole incremento dei livelli di CK, spesso associato a miopatia o rabdomiolisi; iniziare una terapia con statine in tali pazienti potrebbe, quindi, comportare un aumento del rischio di rabdomiolisi severa (Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis Hong Kong Med J 2000; 6: 423-4.).

Nei casi di ipercolesterolemia secondaria ad ipotiroidismo, la terapia con statine può essere controindicata, mentre la somministrazione di tiroxina esogena può essere sufficiente a normalizzare sia i livelli di colesterolo, sia quelli di CK. In uno studio olandese è stato osservato che la prevalenza dell'ipotiroidismo nei pazienti con iperlipidemia si attesta intorno al 4.2% (14.Diekman T, et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidaemia. Arch Intern Med 1995;155:1490-5.)



Gli autori raccomandano di effettuare, in tutti i pazienti affetti da ipercolesterolemia, degli screening biochimici per l'ipotiroidismo.

Vi è poi spesso, specie nel genere femminile, un'anemia, con frequentemente una carenza di ferro, Vit. B12 e folati.

#### **d) VALUTAZIONE DELLA TIROIDE**

Oltre all'esame obiettivo generale che abbiamo già visto, è indicato rilevare l'eventuale presenza di segni suggestivi di ipofunzione o lesione

ipofisaria (alterazione del campo visivo, ipogonadismo, ipopituitarismo, iperprolattinemia) ma soprattutto si deve valutare la morfologia tiroidea.

In relazione ai diversi meccanismi eziopatogenetici, si riscontrerà la presenza o meno di gozzo secondario all'ipersititolazione tireotropica e si dovrà, quindi, procedere alla valutazione di eventuale segni di compressione dei visceri contigui (trachea, esofago).

# APPROFONDIMENTO SUGLI ESAMI DA RICHIEDERE NEL SOSPETTO DI IPOTIROIDISMO NELL'ADULTO

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

- Dopo che si è raggiunto il sospetto clinico di Ipotiroidismo, per avere la definizione diagnostica si debbono valutare diversi parametri che consentono di dare la certezza dell'ipofunzione della ghiandola tiroidea ed, inoltre, consentono di valutare l'origine eziopatogenetica della malattia che l'ha determinato.
- Per questo si possono utilizzare:
  - 1) Accertamenti morfostrutturali
  - 2) Dosaggi Ormonali

- 3) Esami per la definizione dei processi Autoimmunitari tiroidei
- 4) Prove funzionali per la valutazione diretta dell'attività tiroidea

**a) A. T4 - T3 vs ft4 – ft3**

La tiroide produce gli ormoni T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina o tetraiodotironina) sotto lo stimolo del TSH ipofisario. Il T3 ed il T4 sono, poi, liberati nel circolo ematico dove sono trasportati legati a proteine in particolare alla TBG (thyroxine binding globulin), ma anche ad altre proteine, come l'albumina.

La percentuale di T3 e di T4 non legata (Free) è bassissima, ma è quella che determina l'attività biologica degli ormoni tiroidei; pertanto nella

diagnostica di laboratorio è molto più importante e, clinicamente rilevante, dosare non il T3 ed il T4, ma le loro frazioni libere (non legate alla TBG) fT3 e fT4 (f = Free).

Il dosaggio degli ormoni tiroidei deve, quindi, prevedere il solo dosaggio delle frazioni libere: perché più direttamente responsabili della reale azione sui tessuti periferici della tiroide, e meno influenzabili: ad esempio alcune terapie (ad Es: Estrogeni), condizioni fisiologiche (ad es: Gravidanza) o patologiche (ad es: Epatiti acute) possono aumentare la TBG e, quindi, conseguentemente può risultare un aumento del T3 e del T4 senza iperfunzione tiroidea. Altre condizioni patologiche (ad es: Cirrosi epatica, Sindrome Nefrosica) o farmaci (ad es: Glucocorticoidi, Fenitoina,

Eparina) possono diminuire la TBG, e quindi, si può avere una diminuzione dei valori di T3 e T4 senza ipofunzione tiroidea.

## **b) TSH e TSH-Riflesso**

Il TSH è il parametro primario nella diagnosi di ipotiroidismo, in presenza di funzione ipofisaria integra. Successivamente alla sua determinazione è importante la valutazione dei livelli di fT4 che danno indicazione dell'entità dell'affezione.

Di minore utilità è la valutazione di fT3, perché nell'ipotiroidismo può ancora essere normale. Inoltre, invece, bassi livelli di T3 (Sindrome della bassa T3) sono frequentemente riscontrabili in pazienti con normale

funzione tiroidea, ma affetti da malattie acute e croniche non tiroidee (epatopatie, nefropatie, malnutrizione, neoplasie, ecc...).

Quindi un valore aumentato di TSH indica la presenza di ipotiroidismo che sarà:

- CONCLAMATO: in caso di valori ridotti di ormoni tiroidei (basso fT4)
- SUBCLINICO: in caso di valori di ormoni tiroidei nella norma (normale fT4)

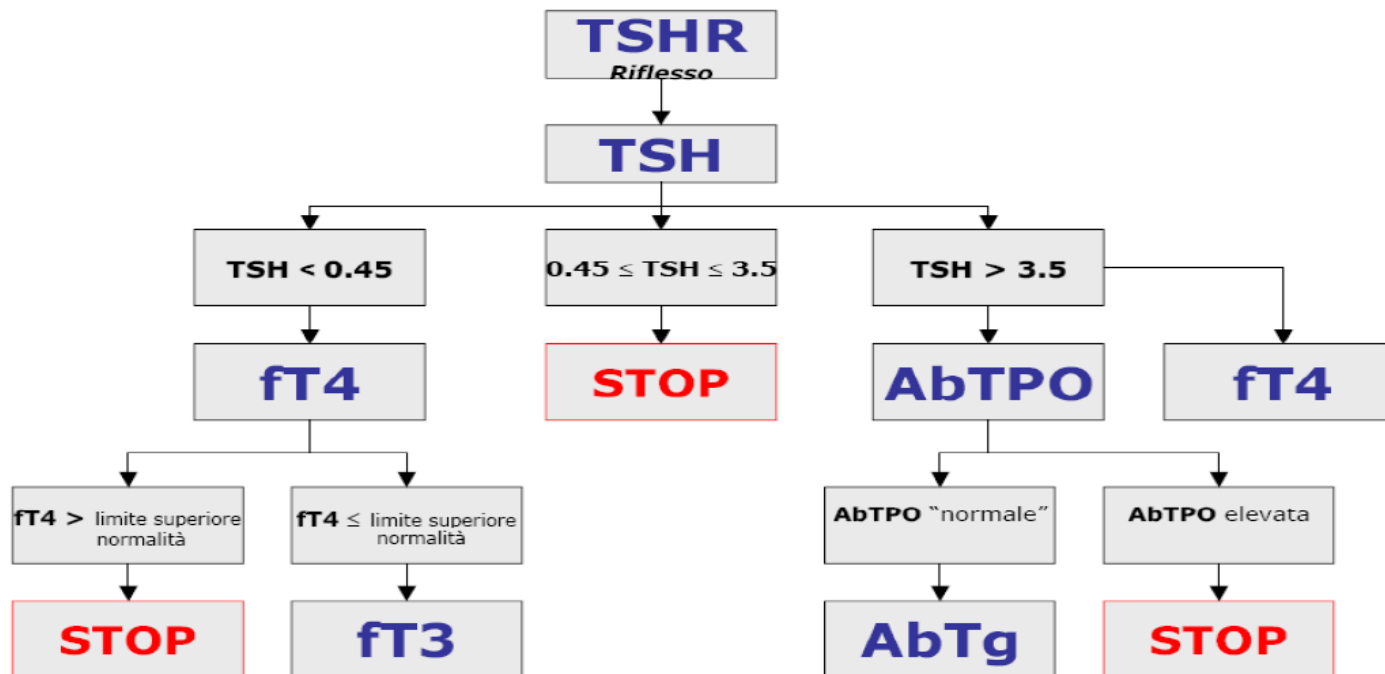
La specificazione TSH-Riflesso (TSH-R) stabilisce che, in caso di TSH >3,5  $\mu$ U/mL, venga automaticamente effettuato da parte del Laboratorio il dosaggio di fT4 e di AbTPO, e, se quest'ultimo risultasse normale, quello di AbTg.

Quindi in caso di sospetto di ipotiroidismo, in assenza di alterazioni note o sospette della funzione ipofisaria, si raccomanda l'esecuzione del dosaggio dell'TSH-R.



CASCATA DI ESAMI CHE VENGONO SVOLTI RICHIEDENDO IL TSH-RIFLESSO

## TSH Riflesso



### **c) ANTICORPI ANTITIROIDEI**

Una volta posta la diagnosi di Ipotiroidismo primario con il riscontro di TSH elevato e di fT4 basso occorre accertare il tipo di lesione che ha causato l'insufficienza tiroidea. Per questo motivo il riscontro di un'elevata concentrazione di anticorpi antitiroidei (Anti Tireoglobulina: AbTG e Anti Perossidasi: AbTPO) indirizza la diagnosi eziologica verso una tiroidite autoimmune.

Inoltre, la determinazione dei livelli anticorpali anti-tiroide in soggetti con ipotiroidismo subclinico aiuta a definire il rischio di evoluzione verso l'ipotiroidismo conclamato autoimmune.

#### **d) ECOGRAFIA TIROIDEA**

Fornisce elementi per definire la presenza, le dimensioni e la morfologia del parenchima tiroideo: definisce l'esistenza di un gozzo o di eventuali nodulazioni oltre ad identificare segni ecografici suggestivi per autoimmunità.

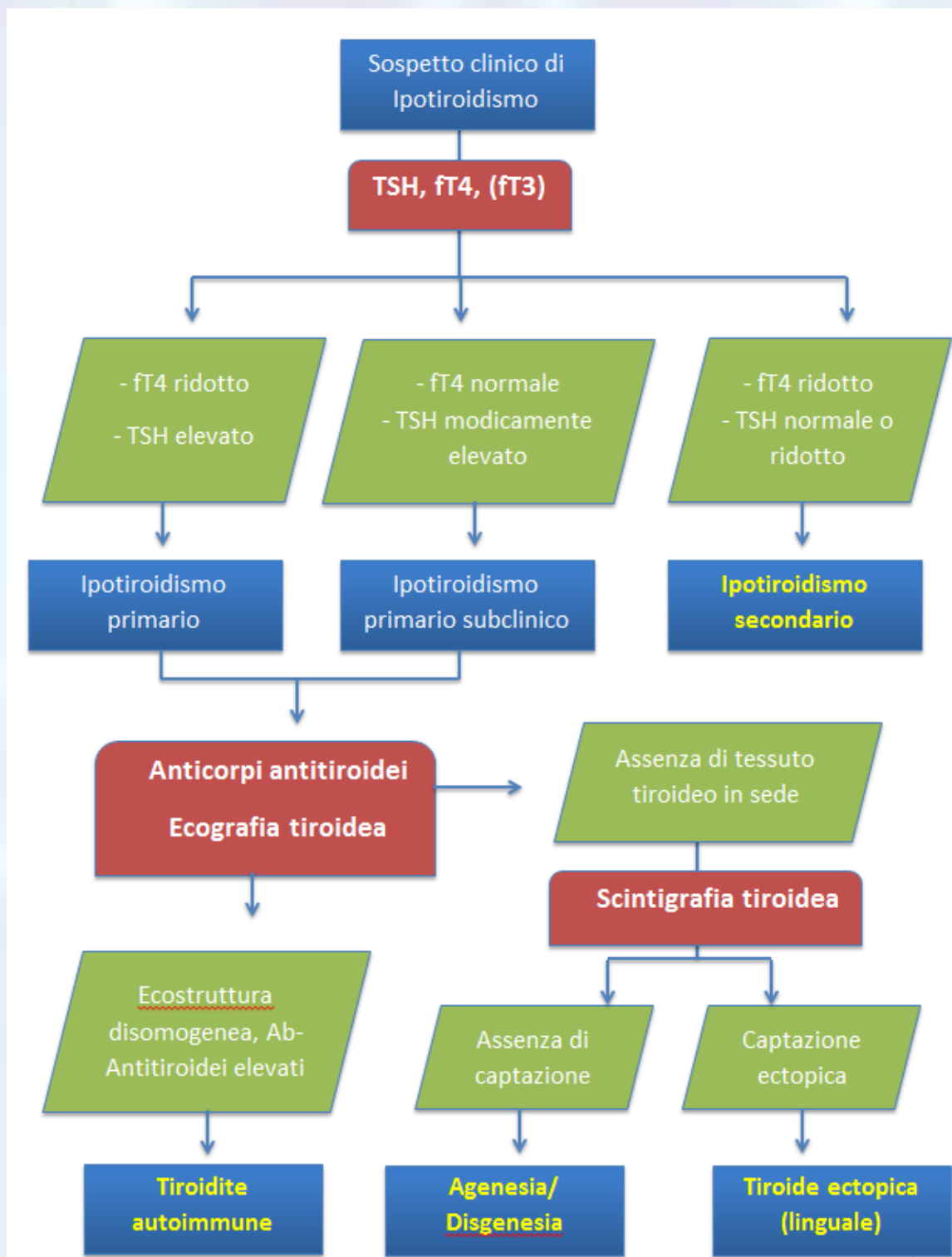
Quindi nell'Ipotiroidismo ha un ruolo secondario ed è utile solo per la definizione diagnostica della patologia che determina o si associa all'ipofunzione tiroidea. Anche per le indicazioni di follow up non vi è nessuna necessità nel monitoraggio dell'ipofunzione tiroidea ma si esegue in base alla patologia eventualmente associata (Gozzo, Nodulazione, Tirodite autoimmune).

### **e) SCINTIGRAFIA TIROIDEA**

La captazione tiroidea con Iodio-131 è ridotta nella maggior parte dei casi e potrebbe risultare superflua nel primo livello. Risulta, invece, fondamentale nella ricerca di eventuale tessuto tiroideo ectopico e/o di residui tiroidei.

### **f) RADIOGRAFIA DEL COLLO 2P PER TRACHEA**

Nella diagnosi dell'ipotiroidismo non trova utilizzo, se non nelle forme in cui vi è associato un gozzo o una nodularità per valutare l'eventuale compressione meccanica dell'eccesso di parenchima tiroideo sulla trachea.



## FISIOPATOLOGIA DELLA TIROIDE

*a cura di S. Filetti*

La ghiandola tiroidea produce due ormoni metabolicamente attivi: la tiroxina nella sua totalità e la triiodotironina (L-T3) nella misura di circa il 20% della quota circolante; infatti, circa l'80% della triiodotironina circolante deriva dalla produzione periferica dovuta alla conversione della L-T4 in L-T3 da parte delle desiodasi D1 e D2 tissutali.

La D1 è presente prevalentemente a livello di rene e fegato, meno nella tiroide, e contribuisce per una quota minore (circa 24%) alla produzione di L-T3; la D2 è espressa in numerosi tessuti, soprattutto sistema nervoso, ipofisi, cuore, muscoli, tessuto adiposo, ed è responsabile della formazione di una quota di L-T3 pari a circa il 60%.

In breve, il rapporto di L-T4 e L-T3 circolante dipende dall'apporto di iodio, dall'attività biologica delle desiodasi, dalla presenza di comorbidità, dall'interferenza farmacologica.

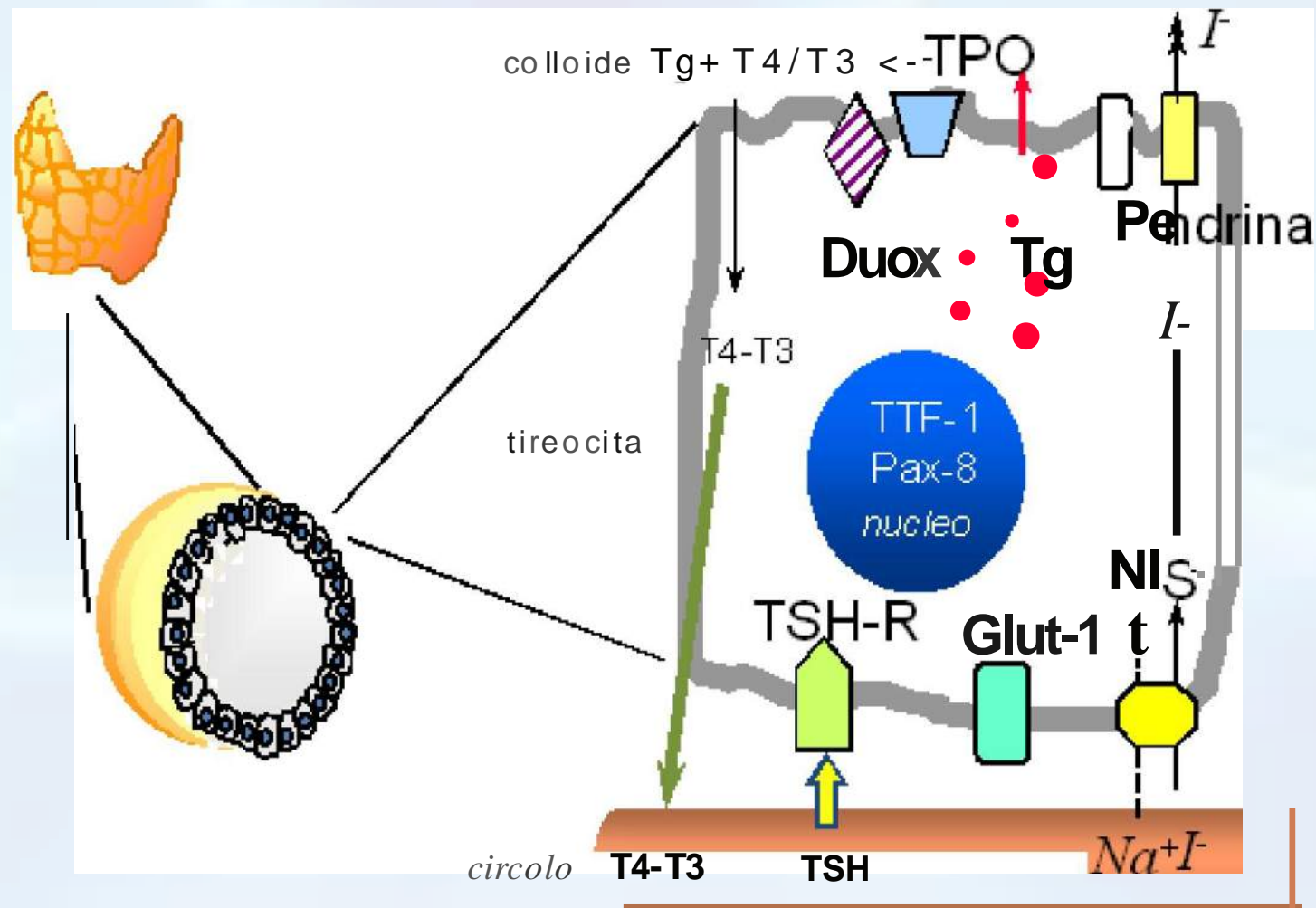
La tiroide è una ghiandola endocrina localizzata nella regione anteriore del collo, anteriormente alla trachea, costituita da due lobi (destro e sinistro) uniti da un ponte detto istmo; è costituita da cellule follicolari (tireociti), deputate alla produzione di ormoni tiroidei, e cellule parafollicolari o cellule C che producono calcitonina.

Il parenchima ghiandolare ha una struttura follicolare: è costituito da vescicole (follicoli) delimitate esternamente dall'epitelio follicolare, costituito da tireociti, e contenenti all'interno un materiale amorfo chiamato colloide che rappresenta un deposito di ormoni tiroidei. La produzione degli ormoni tiroidei avviene attraverso due fasi: una prima fase di sintesi in cui gli ormoni tiroidei vengono prodotti ed immagazzinati sotto forma di colloide; una fase di immissione in circolo in cui gli ormoni tiroidei vengono riassorbiti dalla colloide nei tireociti, processati ed immessi in circolo.



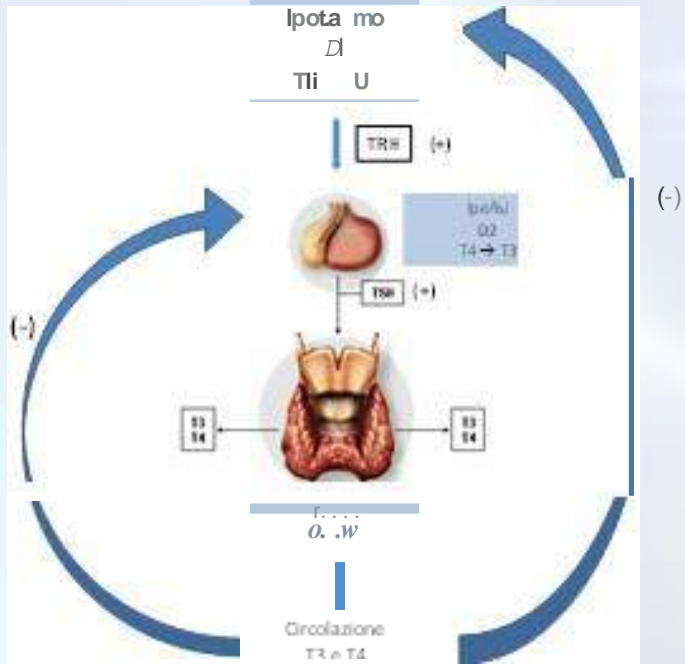
La sintesi degli ormoni tiroidei avviene a partire dalla tireoglobulina, una glicoproteina che viene prodotta all'interno dei tireociti ed immagazzinata insieme ad una perossidasi all'interno di vescicole che si localizzano sul polo apicale del tireocita; sui residui di tirosina della tireoglobulina vengono legati ioduri captati dal circolo formano molecole di moniodiotirosina (MIT) e diiodiotirosina (DIT) a seconda che vengano legati uno o due atomi di iodio; dalla combinazione di MIT e DIT si formano la triiodiotirosina T3 (MIT+DIT e tetraiodiotirosina T4 (DIT+DIT). Le vescicole contenenti gli ormoni tiroidei adesi alla tireoglobulina vengono riversati nella colloide.

Nella fase di immissione in circolo (stimolata dal TSH) i tireociti formano delle estroflessioni di membrana (pseudopodi) all'interno della colloide; vengono così formate delle vescicole di colloide che, introflesse nel citoplasma dei tireociti, si fondono con vescicole lisosomiali; gli enzimi lisosomiali scindono gli ormoni tiroidei T3 e T4 dalla tireoglobulina; gli ormoni tiroidei vengono successivamente liberati in circolo dal lato basale del tireocita.



metabolismo intratiroidale dello iodio e sintesi T3 e T4

La produzione degli ormoni tiroidei è regolata dal sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide con un meccanismo di feedback negativo. L'ipotalamo, in risposta a bassi livelli circolanti di T3 e T4, produce TRH (tireotropina); quest'ultima agisce sull'adenoipofisi stimolando il rilascio di TSH (ormone tireostimolante); il TSH a sua volta stimola le cellule tiroidee a produrre T3 e T4. Viceversa, in presenza di elevati livelli circolanti di T3 e T4 si riduce la produzione di TRH e, di conseguenza, di TSH.



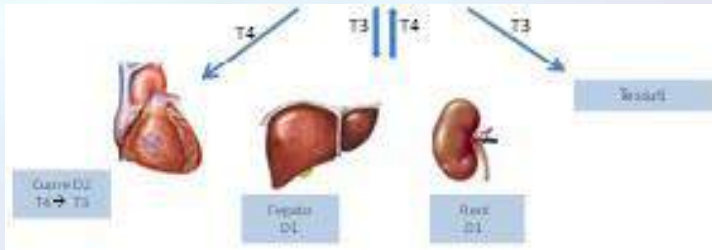
(-)

Desiodasi 1 -7 presente nel fegato e nel rene; produce una piccola quota di T3 circolante (2.5%); rimuove lo iodio dai metaboliti inattivi di T3 e T4

Desiodasi 2 -7 espressa nel sistema nervoso centrale, nell'ipofisi, nella tiroide, nel cuore, nel tessuto adiposo bruno e nel muscolo scheletrico; converte T4 in T3 (circa il 60% di T3 circolante è prodotto dalla O2)

Desiodasi 3 -7 espressa nel cervello e nella cute; è coinvolta

nella clearance di T3 e T4 dal siero



## TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

La tiroidite cronica autoimmune (o tiroidite di Hashimoto) è una delle cause più frequenti di ipotiroidismo. Si tratta di una patologia autoimmune, più comune nelle donne e spesso silente, che causa uno stato di infiammazione cronica della tiroide con infiltrato linfocitario che, a lungo termine, potrebbe provocare un progressivo deficit funzionale della tiroide fino ad un quadro di ipotiroidismo franco. Classicamente gli autoanticorpi che si riscontrano nella tiroidite cronica sono quelli anti tireoperossidasi (Ab anti-TPO) (95%) e anti tireoglobulina (Ab anti-Tg) (50-60%).

L'azione più dannosa a carico dei tireociti è esplicata dagli anticorpi anti-TPO data la loro capacità di legare il complemento esplicando un'azione citotossica sulle cellule tiroidee. La presenza di positività dei soli anticorpi anti-tireoglobulina, che si riscontra in una minore percentuale di pazienti, può essere indicativa di una alterazione generale del sistema immunitario; pertanto in pazienti con positività degli anticorpi anti-tireoglobulina bisogna sempre tenere a mente il rischio che possano essere presenti o svilupparsi ulteriori patologie autoimmunitarie; ad esempio se un paziente con positività degli Ab anti-Tg sviluppa anemia bisogna sempre sospettare la presenza di gastrite cronica autoimmune o di celiachia.

Il sospetto di tiroidite cronica autoimmune deve essere posto in presenza di alterazioni ecografiche della tiroide indicative di una infiammazione cronica (ecogenicità del parenchima tiroideo ridotta, ecostruttura disomogenea, aree pseudonodulari) o in presenza di ipotiroidismo; il dosaggio dei livelli sierici di anticorpi anti-TPO e anti-Tg è considerata un'analisi di II livello, necessaria per confermare il sospetto di tiroidite. Una volta dimostrata la positività degli autoanticorpi, tale dosaggio non deve essere ripetuto nel tempo.



La tiroidite cronica autoimmune non deve essere trattata con una terapia specifica (per esempio immunosoppressori). Nei pazienti con diagnosi di tiroidite di Hashimoto è necessario monitorare nel tempo la funzione tiroidea (TSH ed FT4) ed impostare una terapia sostitutiva con levotiroxina solo in caso di comparsa di ipotiroidismo. I controlli ecografici della tiroide vanno ripetuti solo in presenza di vere formazioni nodulari, soprattutto in considerazione del più alto rischio di malignità dei noduli in presenza di tiroidite autoimmune.

## MODULO 3

### CONFERMA DIAGNOSTICA

Dopo alcuni giorni Angela con il marito tornano a far vedere gli esami che confermano la diagnosi di Ipotiroidismo per Angela.

**fT4: 4,6 (vn. 7-18 pg/ml)**

**TSH: 84,256 (vn. 0,25-4 mU/l)**

**Ab AntiTG: >1000 U/ml**

**Ab AntiTPO: 55 U/ml**

## **LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA ED EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE TIROIDEE**

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

Le disfunzioni tiroidee hanno all'interno delle patologie endocrino-metaboliche una grande rilevanza sia per l'elevata frequenza di queste malattie, sia perché gli ormoni tiroidei influenzano praticamente tutti i processi metabolici dell'organismo. Per di più la prevalenza e l'incidenza delle patologie tiroidee croniche è in continuo aumento. Questo andamento è in parte riconducibile al potenziamento e alla diffusione dell'utilizzo delle tecniche diagnostiche: ecografi ad alta risoluzione, metodiche ultrasensibili per il dosaggio del TSH. Ciò ha comportato un aumento di condizioni cliniche prima non diagnosticabili: piccole formazioni nodulari, ipo/ipertiroidismo

subclinici. In aggiunta all'aumentata sensibilità diagnostica, altri elementi sono coinvolti nell'incremento della frequenza delle tireopatie: l'invecchiamento della popolazione, l'aumentato ricorso a farmaci come amiodarone, interferon, litio, farmaci antitumorali, inibitori delle tirosin-chinasi.

Il gozzo costituisce la malattia tiroidea più comune nel mondo, con una maggiore diffusione nei Paesi in via di sviluppo. Dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stimano che un miliardo di persone al mondo sarebbe affetto da disfunzioni tiroidee, di queste oltre 200 milioni con gozzo.

In Italia all'incirca il 20 % della popolazione presenta una patologia tiroidea e circa 6 milioni di soggetti avrebbero un gozzo, l'impatto economico di questa malattia è stato stimato di oltre 150 milioni di euro all'anno. Per quanto attiene la patologia nodulare la prevalenza di noduli identificabili alla palpazione oscilla tra il 3 e il 7% della popolazione, mentre al riscontro autoptico arriva fino al 50% e all'ecografia tra il 20 e il 76% delle donne ha almeno un nodulo tiroideo. Infine la prevalenza dell'ipertiroidismo nell'età adulta adolescente e dell'1% con un'incidenza annuale dello 0,05 %.

## **INCIDENZA E PREVALENZA DELL'IPOTIROIDISMO**

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

L'ipotiroidismo è definito come l'incapacità da parte della ghiandola tiroide di produrre una quantità sufficiente di ormoni tiroidei per soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo. Può essere subclinico o manifesto (conclamato).

Si parla di ipotiroidismo conclamato in presenza di un livello elevato di TSH (in genere  $> 10$  mIU/L) in associazione ad un valore della tiroxina libera, FT4 al di sotto del range di normalità (con o senza riduzione della triiodotironina libera FT3).

L'ipotiroidismo subclinico, invece, è caratterizzato da un incremento dei livelli di TSH al di sopra del limite di normalità con valori di FT4 nella norma. Per parlare di ipotiroidismo subclinico la funzione tiroidea deve essere stabile per un periodo di più settimane, l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide deve essere normale e il paziente non deve avere nessuna patologia grave in corso.

La prevalenza dell'ipotiroidismo conclamato oscilla tra il 1 e il 2 % nelle donne e l'0,1% negli uomini, quella dell' ipotiroidismo subclinico è molto più alta di circa il 4-10% e arriva perfino al 18% negli anziani; alcuni studi hanno mostrato che fino a 1 su 4 pazienti nelle nursing home può avere un ipotiroidismo non diagnosticato.

La notevole variabilità del dato dipende dalle aree geografiche studiate e della metodica utilizzata per il dosaggio del TSH. Comunque tutti gli studi sono concordi nel sostenere che l'ipotiroidismo è di gran lunga più comune (circa 5-10 volte) nelle donne rispetto agli uomini ed è più frequente a partire dalla quinta decade.

In tabella 1 sono riportati i risultati dei principali studi epidemiologici che hanno indagato le patologie disfunzionali della tiroide.



Tabella 1 Prevalenza di ipotiroidismo manifesto non diagnosticato e incidenza di ipotiroidismo manifesto in studi epidemiologici di valutazione della funzione tiroidea. TMA anticorpi anti microsomi tiroidei, TGA anticorpi anti tireoglobulina

Study name	n	Age (years)	Test	Prevalence (n/1000)		Incidence (n/1000/year)		
				Men	Women	Follow-up	Men	Women
Whickham, UK <sup>7,22</sup>	2779	18+	TSH, T <sub>4</sub>	0	3.3	20 years	0.6 (0.3–1.2)	3.5 (2.8–4.5)
Colorado, USA <sup>3</sup>	25 862	18+	TSH	4.0				
NHANES III, USA <sup>4</sup>	16 533	12+	TSH	2.0				
Pescopagano, Italy <sup>16</sup>	992	15+	TSH, FT <sub>4</sub>	0	3.0			
Sapporo, Japan	4110	25+	TSH	2.4	8.5	–	–	–
Copenhagen, Denmark <sup>17</sup>	2656	41–71	TSH, FT <sub>4</sub>	2.0	5.0			
Memphis/Pittsburgh, USA <sup>20</sup>	2797	70–79	TSH, FT <sub>4</sub>	5.4	13.0			
Leiden, Netherlands <sup>15</sup>	558	85–89	TSH, FT <sub>4</sub>	7.0				
Tayside, UK (1993–1997) <sup>23</sup>	390 000	0+	Treatment for hypothyroidism	–	–	4 years	0.88 (0.80–0.95)	4.98 (4.81–5.17)
Tayside, UK (1997–2001) <sup>24</sup>	390 000	0+	As above			4 years	1.09 (0.95–1.25)	4.75 (4.46–5.07)
Göteborg, Sweden	1283	44–66	TSH	–	6.4	4 years	–	1–2
Birmingham, UK <sup>14</sup>	1210	60+	TSH	7.8	20.5	1 year	11.1	
Gothenburg, Sweden	1148	70+	TSH	–	–	10 years	–	2

Negli Stati Uniti la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ha valutato oltre 13.000 soggetti senza patologia tiroidea nota, di età superiore ai 12 anni, nel periodo tra il 1988 e il 1994. Nei pazienti arruolati nello studio sono stati dosati il TSH, FT4 e gli anticorpi antitireoglobulina (Ab anti Tg) e anti tireoperossidasi (Ab anti-TPO). Il limite superiore di normalità del TSH era 4.5mIU/mL. Nel 4.6% dei soggetti è stato diagnosticato un ipotiroidismo (manifesto nello 0.3%, subclinico nel 4.3%). Nel 10% dei pazienti sono stati riscontrati Ab antiTG elevati; nell'11% dei pazienti aumentati valori degli Ab anti TPO.

La Survey Colorado sulla prevalenza della malattia tiroidea ha coinvolto individui che spontaneamente si sottoponevano ad un controllo del loro stato di salute. Il limite superiore del TSH era 5.0 mIU/L. In questo studio è stata riscontrata una prevalenza dell'8,5% e dello 0,4% rispettivamente per l'ipotiroidismo subclinico e per quello manifesto.

Nello studio Framingham il 5.9% delle donne e il 2.3% degli uomini di età superiore a 60 anni aveva valori di TSH al di sopra di 10 mIU/L, all'interno di questi gruppi il 39% aveva livelli di FT4 al di sotto della norma. Nella survey British Whickham il 9.3% delle donne e l'1.2% degli uomini avevano livelli sierici di TSH maggiori di 10 mIU/L.

Nell'Healthy Aging Study che ha coinvolto soggetti con un'età media di 74.7 anni, l'incidenza di ipotiroidismo subclinico è stata del 12.40%, utilizzando come limite superiore del TSH 4.5 mIU/L.

L'incidenza di ipotiroidismo manifesto è di circa 4,1 casi per 1000 donne all'anno (in alcune casistiche 3,5 casi per 1000 donne anno) e di 0,6 casi per 1000 uomini all'anno.

Per quanto riguarda i dati di prevalenza nella popolazione Italiana è interessante citare uno studio cross-sectional, condotto da Delitala AP et al nel 2014.

Lo studio ha valutato i dati ottenuti alla prima e alla terza visita di una corte di soggetti che partecipavano ad una survey condotta su un campione rappresentativo della popolazione Sarda con l'obiettivo di valutare la prevalenza e la comorbidità di malattie autoimmuni in questa regione. Nello studio è stata trovata una bassa prevalenza della disfunzione tiroidea manifesta (ipertiroidismo 0,4% e ipotiroidismo 0,7%). Le percentuali di ipotiroidismo e ipertiroidismo subclinico sono state rispettivamente del 4,7 e del 2,4%. All'incirca il 16% dei partecipanti sono risultati positivi ad almeno uno dei due anticorpi AbTG e AbTPO e il 5.2% ad entrambi. Sono stati riscontrati noduli nel 17.4% dei soggetti e la prevalenza di gozzo è risultata del 22.1%.

Interessante infine è analizzare il dato di prevalenza negli ambulatori della Medicina Generale Italiani. Campo S e i suoi collaboratori nel 2013, hanno pubblicato sulla rivista della Società Italiana di Medicina Generale l'analisi dei dati del database Health Search-CSD LPD, relativi all'anno 2011. Questa analisi ha evidenziato una prevalenza complessiva, di ipotiroidismo congenito, chirurgico e primario del 3,71%.

## CAUSE /FATTORI DI RISCHIO PER IPOTIROIDISMO

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

L'ipotiroidismo è nel 95% dei casi primitivo, ovvero dovuto ad una ridotta funzione della tiroide, solo nel rimanente 5% è centrale, legato ad un'insufficiente produzione di TSH. Questo può dipendere da un tumore ipotalamico, ipofisario, da una patologia infiammatoria, infiltrativa dell'ipofisi, ma anche da una necrosi emorragica della ghiandola (sindrome di Sheehan) o da una causa iatrogena (neurochirurgia, radioterapia).

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo primitivo può essere legato ad una patologia tiroidea congenita (**ipotiroidismo congenito**) o acquisita (**ipotiroidismo acquisito**) che determina una ridotta massa e/o funzione del

tessuto tiroideo, con riduzione della sintesi di ormoni tiroidei (T3, T4) e conseguente aumento compensatorio del TSH.

La carenza ambientale di iodio, costituente principale degli ormoni tiroidei, è la più comune causa di ipotiroidismo in tutto il mondo. Almeno un terzo della popolazione mondiale vive in aree di carenza di iodio. Nelle aree in cui il quantitativo quotidiano di iodio introdotto è inferiore a 50 mg il gozzo è endemico, dove esso scende al di sotto dei 25 mg è frequente l'ipotiroidismo congenito.



I programmi di iodo-profilassi hanno un'efficacia ben documentata nel prevenire lo sviluppo di gozzo e del cretinismo nei bambini.

L'**ipotiroidismo congenito** è il più comune disordine metabolico neonatale, se non riconosciuto e trattato tempestivamente si associa ad un'alterazione dello sviluppo neurologico. Si tratta di una forma sporadica, ma fino al 2% delle disgenesie tiroidee sono familiari e l'ipotiroidismo congenito da deficit dell'organificazione è spesso ereditato come carattere autosomico recessivo.

La più comune causa di **ipotiroidismo acquisito primitivo** nelle aree iodio-sufficienti è la tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto), la cui frequenza aumenta con l'età ed è più comune nelle persone con altre malattie autoimmuni o nei familiari di pazienti con questa patologia. La tiroidite cronica autoimmune fa parte del più ampio gruppo delle malattie autoimmuni tiroidee (AITD).

La tiroide da un punto di vista istologico è caratterizzata da un'infiltrazione di linfociti T sensibilizzati, in circolo vi è un'aumentata concentrazione di autoanticorpi anti-tiroide: anticorpi anti tireoglobulina, anti-tireoperossidasi e anticorpi anti recettore del TSH (TSHRAb).

Questi ultimi anticorpi possono essere bloccanti o stimolanti del recettore del TSH e avrebbero un ruolo importante nella patogenesi della malattia. All'incirca il 75% dei pazienti ha elevati titoli anticorpali. Il titolo anticorpale (Ab antiTPO, Ab anti TG) è estremamente utile ai fini diagnostici e di follow-up è un marcatore di patologia, ma ha un ruolo marginale nella patogenesi della malattia. Nella tiroidite in effetti, la distruzione dei tireociti è mediata dalla citotossicità linfocitaria, da processi apoptotici (morte cellulare programmata), dalla produzione di citochine infiammatorie, da meccanismi di attivazione del complemento (solo parzialmente mediati dagli autoanticorpi anti-TPO). Solo la positività degli Ab anti-TPO sarebbe associata in maniera significativa con l'ipotiroidismo.

La presenza di valori elevati di Ab anti-TPO in pazienti con ipotiroidismo subclinico è il principale predittore di progressione verso l'ipotiroidismo manifesto:

- 4.3% per anno in presenza di positività per Ab anti-TPO vs. 2.6% per anno senza un titolo elevato di Ab anti-TPO.

Studi recenti hanno evidenziato che l'alterazione dei meccanismi di controllo dell'apoptosi, soprattutto quelli legati all'interazione Fas/Fas ligando avrebbero un ruolo chiave nella patogenesi del danno tiroideo. Effettivamente i linfociti CD4 CD8 intratiroidei e i tireociti esprimerebbero il gene Fas (della superfamiglia dei geni del fattore di necrosi tumorale) solo in

pazienti con tiroidite, non lo esprimerebbero in condizioni di assenza di patologia. L'interazione tra il gene FAS e il suo ligando (Fas-ligando) potrebbe indurre apoptosi dei tireociti e distruzione del tessuto ghiandolare tiroideo.

Un aspetto che è emerso di recente in letteratura è il ruolo concausale nello sviluppo delle tireopatie della carenza di selenio, un importante oligoelemento. La ghiandola tiroide è uno dei tessuti con i più alti contenuto di selenio.

Le selenoproteine coinvolte nel sistema difensivo anti-ossidante, come la famiglia della glutazione perossidasi e della tioredoxina reduttasi, hanno un ruolo importante nella protezione della tiroide dall'eccesso di perossido di idrogeno e delle specie reattive dell'ossigeno, prodotte dai follicoli per la biosintesi degli ormoni tiroidei. Inoltre, i tre enzimi chiave coinvolti nell'attivazione e nell'inattivazione degli ormoni tiroidei, le iodotironine deiodinasi (o desiodasi) sono selenoproteine.

## IPOTIROIDISMO IATROGENO

L'ipotiroidismo può essere secondario a un trattamento chirurgico o all'ablazione della ghiandola con radioiodio, per ipertiroidismo o neoplasia tiroidea, a radioterapia per neoplasie non tiroidee di testa e collo, inclusi i linfomi.

Alcuni farmaci interferiscono con la funzione tiroidea:

- interferon alfa
- litio
- amiodarone

- inibitori della tirosin chinasi, in particolar modo sunitinib, che sono in grado di indurre ipotiroidismo sia attraverso una riduzione della vascolarizzazione della ghiandola sia attraverso l'induzione dell'attività della deiodinasi di tipo

3.



## **INDICAZIONI PER CONSULENZA E GESTIONE INTEGRATA CON IL SECONDO LIVELLO**

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

Il MMG è il primo e principale interlocutore per i suoi pazienti con ipotiroidismo, e in generale con patologie tiroidee o con fattori di rischio per tireopatia.

L'MMG costituisce una figura professionale chiave nell'individuare e gestire persone con patologia tiroidea. E' evidente che, per un approccio adeguato a questo tipo di disturbi è essenziale la collaborazione e l'integrazione, ogni volta se ne ravvisi la necessità, con lo specialista endocrinologo.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale delle malattie tiroidee (PTDA) dell'Agenda Regionale per i Servizi Sanitari della Regione Piemonte ha elaborato un algoritmo diagnostico-terapeutico (figura 1) di gestione integrata MMG/specialista per il paziente con ipotiroidismo.

# PATOLOGIA DISFUNZIONALE (IPOTIROIDISMO)

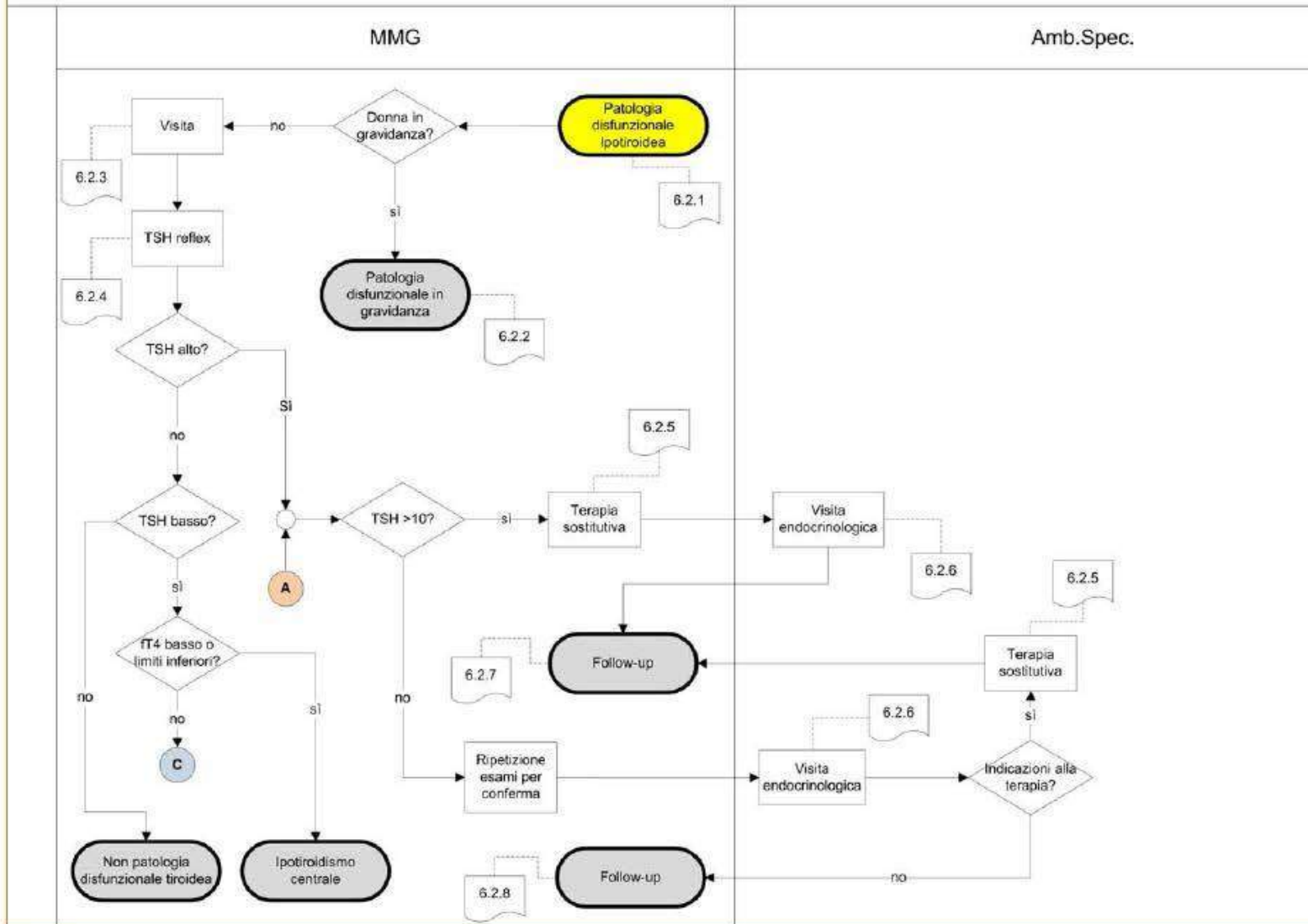


Figura 1 - flow-chart di gestione del paziente con ipotiroidismo

E' raccomandato il ricorso allo specialista se l'MMG ravvisa la possibile esistenza o rischio di sviluppo di una patologia poliendocrina autoimmune, con l'obiettivo di eseguire una valutazione diagnostica specifica di tali sindromi, ma anche in casi clinici particolarmente gravi o complicati.

In presenza di ipotiroidismo subclinico è utile il confronto con lo specialista con l'obiettivo di impostare, in base alle specifiche condizioni di rischio del paziente una terapia sostitutiva o un follow-up longitudinale.

Questo è un campo dove, come vedremo, non è facile muoversi, in quanto le raccomandazioni degli esperti, in particolare per quanto riguarda la gestione dell'anziano, sono spesso contraddittorie.

La gestione dell'ipotiroidismo in gravidanza o in donne in età fertile che desiderano avere una gravidanza è un altro momento in cui il confronto con lo specialista ha un ruolo di primo piano.

Un altro campo nel quale il ricorso allo specialista è fondamentale è quello relativo alla gestione dell'ipotiroidismo nei pazienti in terapia con amiodarone, interferone e litio. Di solito la presenza di ipotiroidismo non deve determinare la sospensione immediata del farmaco.

Ma il confronto tra MMG, specialista che ha prescritto il farmaco in oggetto ed endocrinologo, servirà ad analizzare il rapporto rischio/ beneficio della continuazione di tali trattamenti e quindi a prendere una decisione ponderata se interrompere o meno il trattamento.

Infine la valutazione endocrinologica è fondamentale in quei pazienti in terapia sostitutiva che nonostante l'adeguamento posologico, in presenza di una modalità di assunzione corretta della terapia e con una buona aderenza non riescono ad ottenere una risposta clinica e/o laboratoristica adeguata.

Raccomandazioni simili a quelle descritte nel PTDA della Regione Piemonte sono riportate nelle Linee guida Aziendali per la gestione della patologia tiroidea del 2010, del Servizio Sanitario Regionale Dell'Emilia Romagna, Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola.

Tabella 2 - Le raccomandazione per l'invio allo specialista delle Linee guida Aziendali per la gestione della patologia tiroidea del 2010, del Servizio Sanitario Regionale Dell'Emilia Romagna, Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola

**PAZIENTI TRA SPECIALISTA E MMG CON TEMPISTICA DELLE PRESTAZIONI**

<b>Specialista endocrinologo</b>	<b>Tempistica</b>	<b>MMG</b>	<b>Tempistica</b>
Ipotiroidismo di prima diagnosi (per inquadramento, terapia ed esenzione)	Presenza in carico finché stabile	Ipotiroidici post-chirurgici, senza residui ghiandolari, stabili nel tempo	Controllo FT4 e TSH annuale
Ipotiroidismo già noto con difficoltà di aggiustamento terapia	Presenza in carico finché stabile	Ipotiroidici in terapia con tiroxina, ben compensati, con tiroide in involuzione atrofica	Controllo FT4 e TSH a 6-12 mesi o in base a variazioni cliniche Controllo ecografici a 3-5 anni
Ipotiroidismo secondario	Presenza in carico finché completato inquadramento diagnostico e ritenuto stabile		
Iperitiroidismo all'esordio	Presenza in carico fino a guarigione e/o definizione di programma	Terapia con beta bloccanti all'esordio dell'ipertiroidismo	
Patologia tiroidea amiodarone-indotta	Presenza in carico finché guariti o stabili	Sospensione amiodarone o richiesta al cardiologo di sospensione amiodarone se TSH alterato in corso di terapia	
		Pazienti con ipertiroidismo da gozzo nodulare tossico inoperabili stabili, già in terapia	controllo FT4 e TSH ogni 6 mesi
		Pazienti ipertiroidici >80 anni o inoperabili o che rifiutano 131-I	controllo FT4, (FT3) e TSH ogni 6 mesi



Le patologie tiroidee croniche sono tra le patologie che sono gestite e sempre più ci si auspica vengano gestite secondo il Chronic Care Model.

L'obiettivo di questo tipo di approccio è creare un'interazione efficace tra un paziente formato/esperto e un team proattivo multiprofessionale composto da Medici di Famiglia, Infermieri Professionali, Specialisti ed altre figure professionali.

Di fatto si tratta di un nuovo modello che permette di passare da un'offerta passiva e poco coordinata dei servizi ad un sistema di assistenza integrato che pone il paziente al centro del percorso assistenziale.

## **I DATI DELLA SURVEY FIMMG-METIS**

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

Come abbiamo visto, i disturbi della tiroide sono estremamente frequenti nella popolazione generale, si associano a numerosi, diversi e spesso aspecifici sintomi e costituiscono di conseguenza un'importante e ripetuta causa di ricorso al medico di medicina generale (MMG).

In particolare l'ipotiroidismo presenta una sintomatologia a volte importante, aspecifica che, frequentemente, può indurre a diagnosi erranee prima del corretto orientamento; richiede inoltre un attento monitoraggio della terapia, soprattutto per il problema dell'interferenza dei farmaci sull'assorbimento intestinale della tiroxina.

Sulla base di tali considerazioni FIMMG-METIS, ha progettato una survey per fotografare la realtà di queste patologie nell'ambulatorio della medicina generale, analizzando vari aspetti epidemiologici, diagnostici e terapeutici.

Il lavoro è stato eseguito sottoponendo ad un ampio campione di medici di medicina generale (MMG) alcune domande relative ai principali aspetti riguardanti la patologia tiroidea. Questo questionario, realizzato ad hoc, è stato somministrato e compilato on-line tramite un link con il sito FIMMG-METIS.

In primo luogo sono state acquisite informazioni relative alle caratteristiche dei MMG che hanno aderito alla Survey, successivamente sono stati valutati differenti aspetti: le dimensioni del problema (numero di pazienti tra i propri assistiti affetti da distiroidismi e specificamente da ipotiroidismo), l'orientamento dei MMG nella gestione dell'ipotiroidismo, analizzando in particolare modo le motivazioni alla base della scelta terapeutica, la conoscenza delle strategie terapeutiche a disposizione, nonché l'aderenza alla terapia e il ricorso allo specialista.

Un altro aspetto interessante che è stato studiato è stata l'attenzione dei MMG, coinvolti nella survey, al controllo del dosaggio degli ormoni tiroidei o del TSH Reflex in categorie di assistiti a rischio di ipotiroidismo clinico o subclinico (donne post-partum, diabetici con diabete tipo 1, donne in post-menopausa).

Le principali caratteristiche “epidemiologiche” (genere, età, numero di assistiti) del campione dei medici di medicina generale che hanno partecipato alla survey sono riportate in tabella 3, l'area di provenienza geografica è riportata in figura 2

Figura 2 Distribuzione geografica del campione dei medici di medicina generale intervistati nella Survey

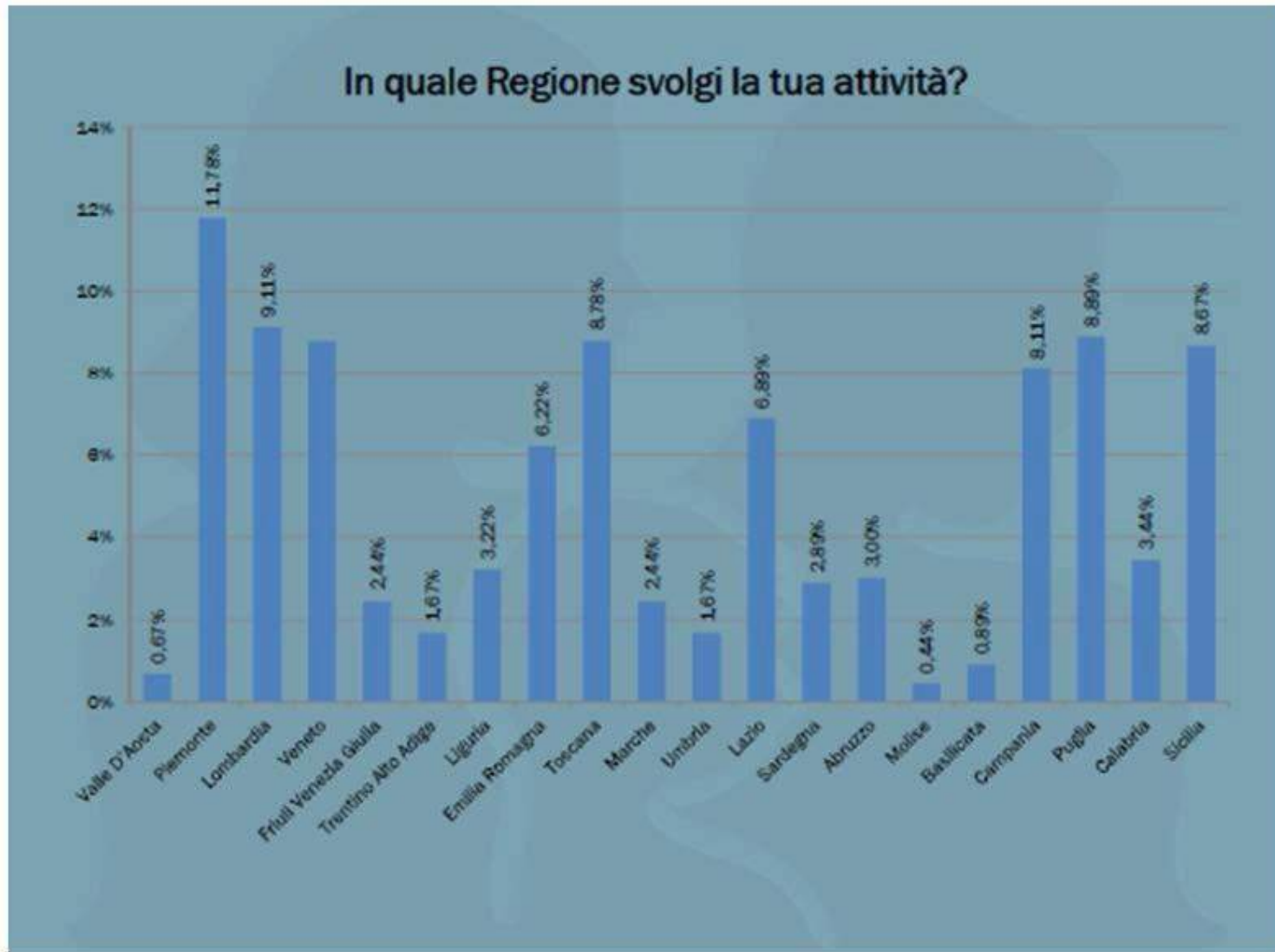


Tabella 3 . Caratteristiche del campione dei medici di medicina generale intervistati nella Survey

<b>Genere</b>	<b>Uomini</b>			<b>Donne</b>			
	71,9%			28,03%			
<b>Età (anni)</b>	<b>Fino a 40</b>	<b>41-45</b>	<b>46-50</b>	<b>51-55</b>	<b>58-60</b>	<b>61-65</b>	<b>Oltre 65</b>
	6,10%	3,77%	8,21%	18,87%	32,30%	26,42%	4,33%
<b>Numero di pazienti</b>	<b>Fino a 300</b>	<b>301-500</b>	<b>501-800</b>	<b>801-1200</b>	<b>1201-1500</b>	<b>Oltre 1500</b>	
	6,59%	2,91%	5,59%	20,45%	33,07%	31,40%	

Come si può vedere dall'analisi della tabella e della figura le caratteristiche del campione sono abbastanza omogenee per quanto riguarda la provenienza geografica, al contrario per quanto riguarda il genere c'è una netta prevalenza del sesso maschile (71,97% del campione). Per quanto attiene l'età vi è una sostanziale predominanza di MMG con 51 anni o più; analizzando invece il carico di assistiti si può notare che vi è una netta prevalenza per medici con un numero di assistiti elevato: circa l'85% del campione ha un numero di assistiti superiore agli 800.



In figura 3 e 4 sono illustrate, rispettivamente, le dimensioni del problema distiroidismo e ipotiroidismo all'interno della casistica degli assistiti dei Medici di Medicina Generale coinvolti nella Survey.

Il 42.71% dei medici ha affermato che la percentuale dei pazienti affetti da distiroidismi tra i suoi assistiti è compresa tra il 5% e il 10% il 35.10% ha riportato percentuali dal 2% al 5%.

Figura 3 Percentuale dei pazienti affetti da distiroismi

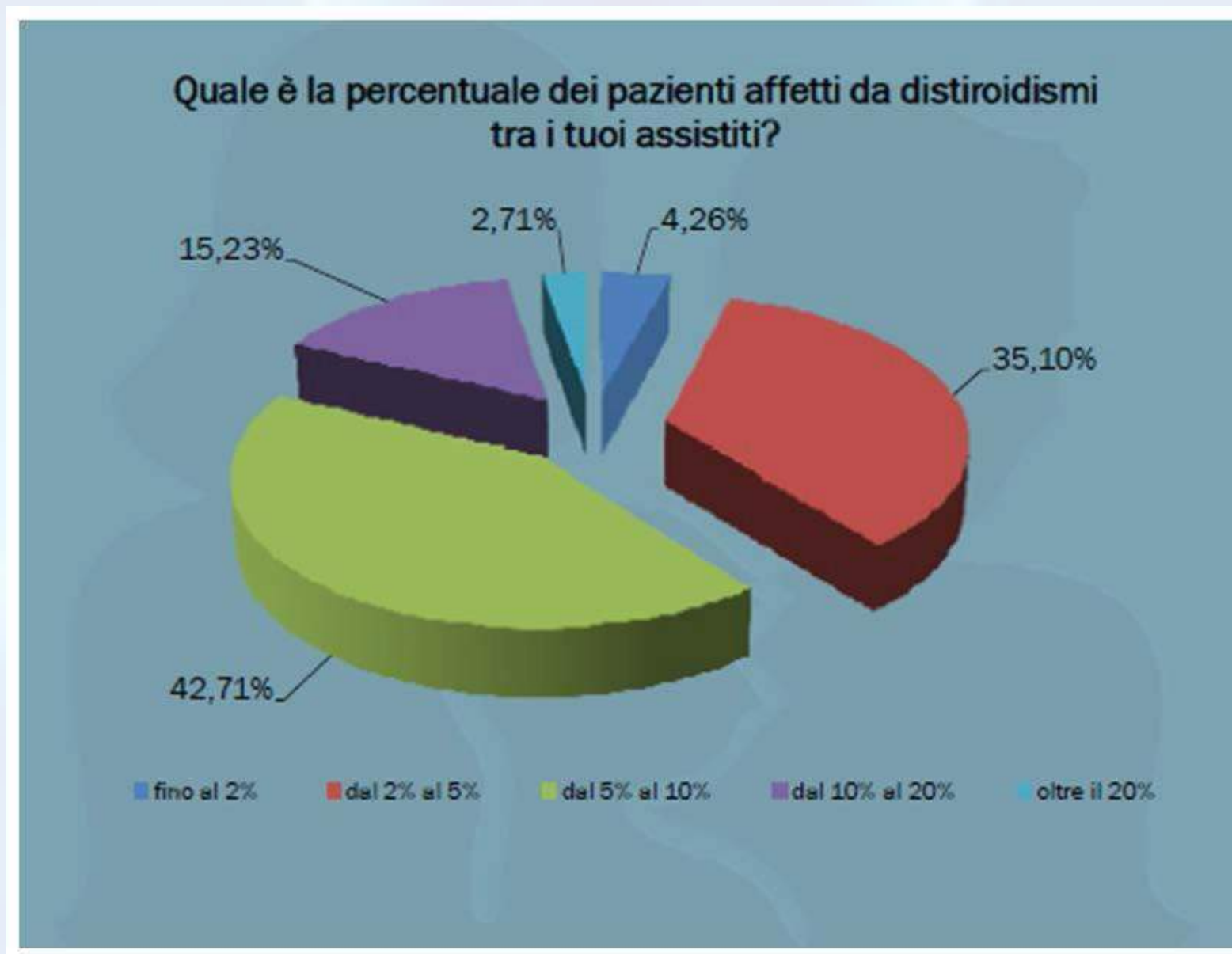
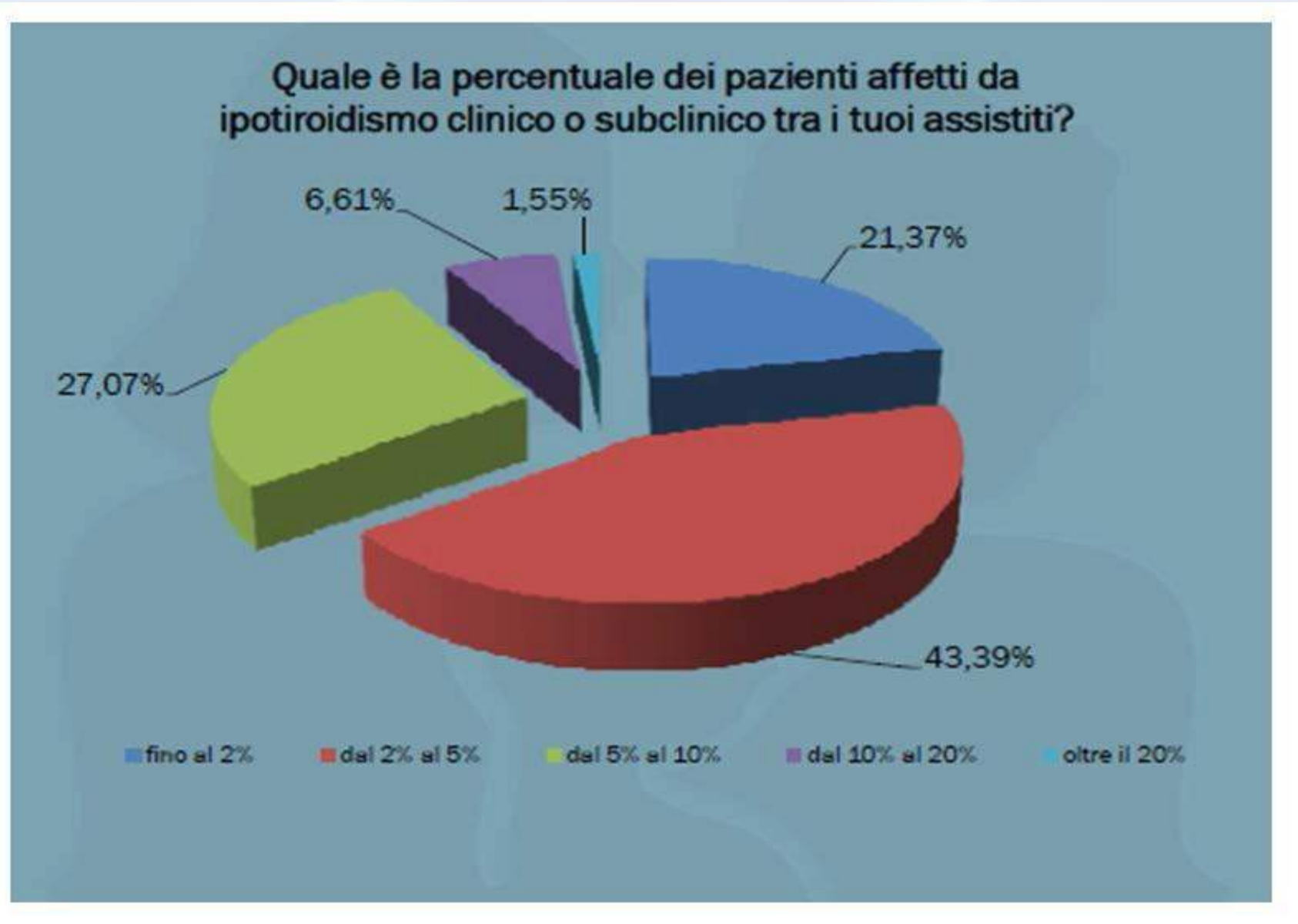


Figura 4 Percentuale dei pazienti affetti da ipotiroidismo clinico e subclinico



In particolare quando si va ad analizzare il dato cumulativo della percentuale di pazienti con ipotiroidismo subclinico e clinico (figura 4) il 43,39% degli MMG riporta percentuali dal 2 al 5% e il 27,07% si attesta su una percentuale superiore tra il 5 e il 10%. Tali dati sono abbastanza in linea con quelli della letteratura, dalla quale, come abbiamo visto, emerge una notevole variabilità nei vari studi clinici della prevalenza delle tireopatie, legata a motivi differenti.

Un altro aspetto sul quale vale la pena soffermarsi è il comportamento del MMG nei confronti della gestione dell'ipotiroidismo, la maggior parte di essi (75,19%) ritiene l'ipotiroidismo una patologia della Medicina Generale con eventuale ricorso alla consulenza specialistica nel caso di problematiche intercorrenti nel percorso diagnostico-terapeutico. C'è dunque un approccio da parte dell'MMG di gestione completa della patologia, che viene identificata come una malattia cronica da gestire secondo il *chronic care model*.

Per quanto riguarda l'attenzione al dosaggio del TSH reflex e degli ormoni tiroidei in categorie di pazienti a rischio di ipotiroidismo subclinico o clinico si nota dai risultati della Survey una sensibilità notevole nei confronti di questo aspetto, in particolare per quello che riguarda i pazienti con familiarità per tireopatie, nei quali il 96,37% degli MMG coinvolti dichiara di eseguire abitualmente il dosaggio. Per quanto riguarda le donne in menopausa, i pazienti con anemia cronica o dislipidemicici non responder a terapia le percentuali di medici che eseguono una valutazione della funzionalità tiroidea sono elevate, intorno al 70%.

Una minor attenzione si registra invece per categorie di rischio di notevole importanza per cui sono riportate percentuali di controllo inferiori : le donne nel post-partum (52,83%), i pazienti con diabete mellito tipo 1 (65,35 %) e gli anziani (60,16%).

Quando si va analizzare l'aspetto relativo alla terapia il 47,65 % degli MMG dichiara che nella sua popolazione di assistiti i pazienti in terapia sostitutiva con ormone tiroideo sono dal 2 al 5%; il 27,42% riferisce percentuali dal 5 al 10%. Alla domanda "Quanti pazienti da te assistiti in terapia sostitutiva con ormone tiroideo pensi siano aderenti al regime terapeutico assegnato?" il 50,39% dei medici riporta percentuali di aderenza tra l'80 e il 100%. Il 33,98% dei medici riferisce percentuali di aderenza tra il 60 e l'80%.

Tali percentuali di aderenza risultano più elevate rispetto a quanto riportato in letteratura. E' difficile comprendere le motivazione di questa discrepanza, in parte potrebbero essere riconducibili ad un minore rigore metodologico nel valutare l'aderenza nella pratica clinica quotidiana rispetto a quello che si fa negli studi clinici.

Se da un lato, però, l'aderenza viene giudicata elevata, dall'altro lato vi è la percezione, abbastanza diffusa tra i medici, delle difficoltà dei pazienti ad attenersi agli orari della terapia, solo il 49,15% dei medici ritiene che il paziente rispetti le giuste modalità di assunzione del farmaco (30 minuti prima della colazione), con conseguente possibile riduzione dell'assorbimento del farmaco per le note interferenze con il cibo.



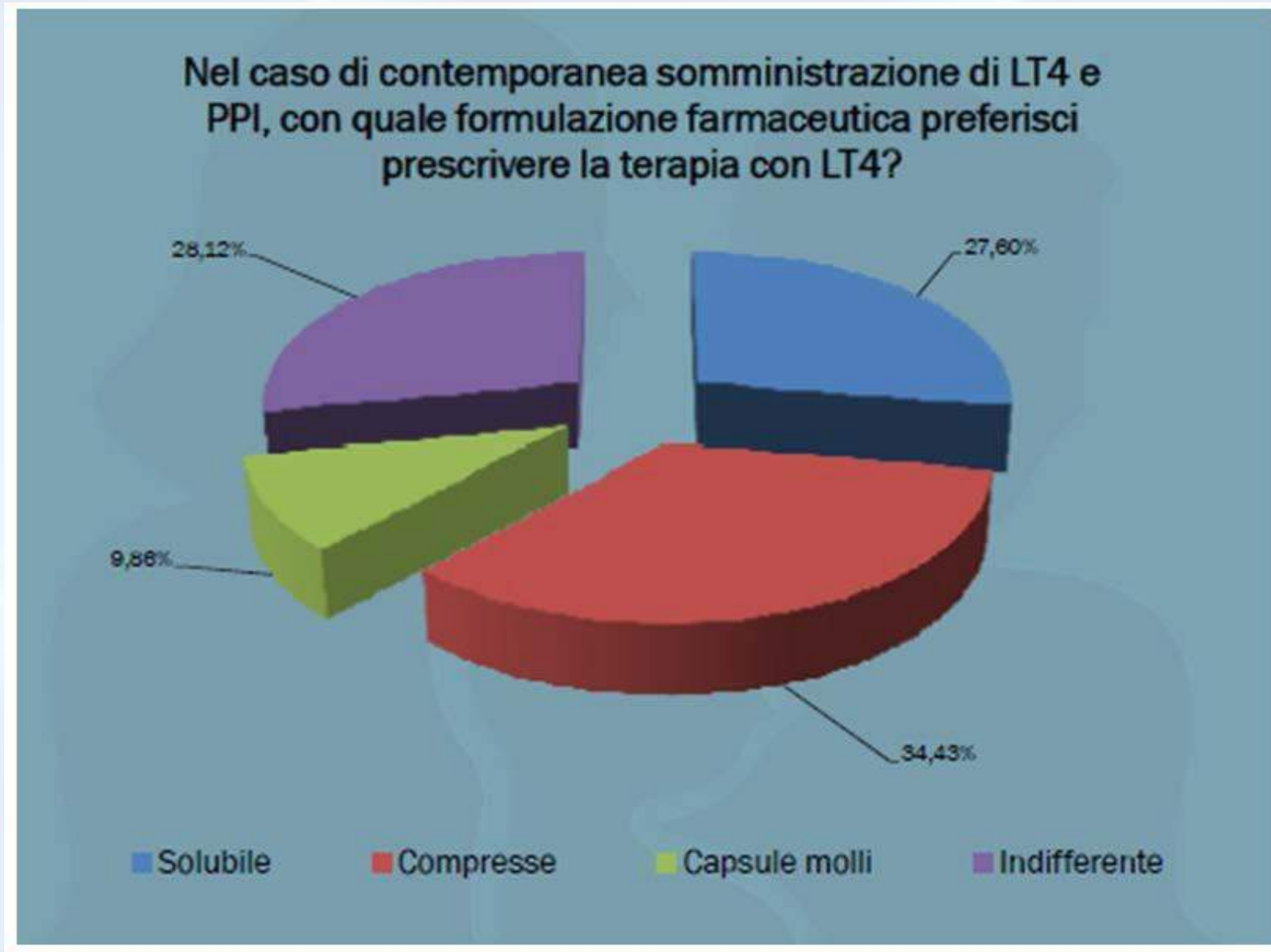
Un aspetto di notevole interesse sul quale è opportuno soffermarsi è l'elevata percentuale di MMG (79,79%) che riferiscono difficoltà nel gestire, con la formulazione LT4 in compresse, pazienti ipotiroidei in politerapia.

Dalla survey emerge, inoltre, una buona conoscenza delle altre formulazioni disponibili per la terapia sostitutiva, recentemente immesse in commercio, anche se è più bassa la conoscenza delle specifiche caratteristiche delle diverse formulazioni (figura 5) e dei meccanismi di assorbimento del farmaco (figura 6).

Figura 5



Figura 6

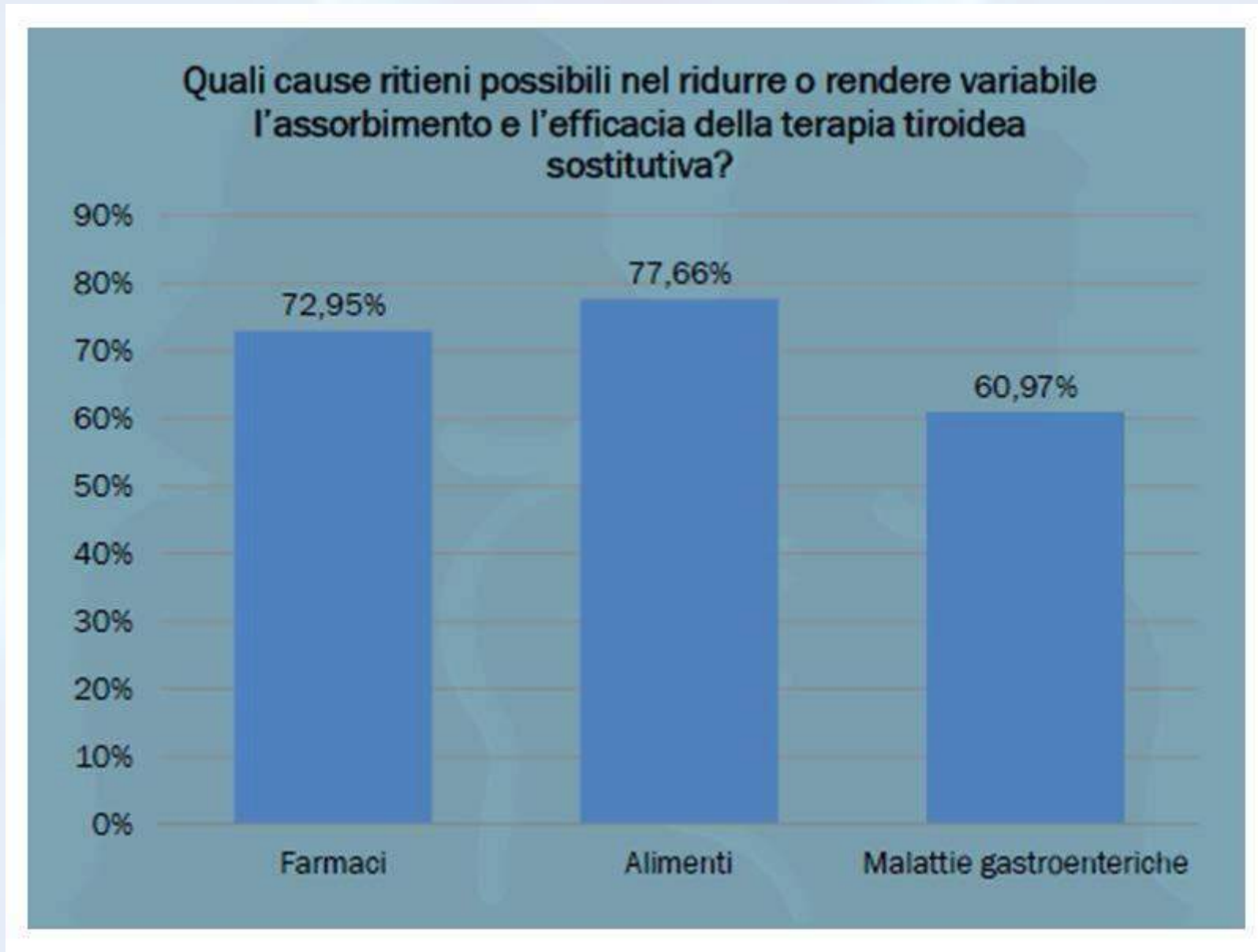


In effetti è ampiamente documentato che vi è un'interferenza tra inibitori di pompa protonica (PPI) e levotiroxina, nei pazienti in terapia cronica con PPI vi è un ridotto assorbimento di levotiroxina in compresse, per cui, anche se non ci sono raccomandazioni stringenti, alcuni autori suggeriscono che andrebbe modificato il dosaggio del farmaco, altri consigliano di spostare l'orario di assunzione del PPI. Questo tipo di problematica può essere soddisfatto dalla recente immissione in commercio di nuove formulazioni di levotiroxina con una migliore dissolubilità e un più rapido assorbimento.

Il 58,79 % dei MMG afferma di utilizzare le nuove formulazioni farmaceutiche di ormone tiroideo in pazienti selezionati, questo dato è importante perché evidenzia l'attenzione del MMG alla terapia personalizzata, individualizzata per il singolo paziente.

Infine, dato molto rilevante, il 62,65% dei MMG è convinto che una migliore efficacia e sicurezza alla terapia cronica sostitutiva con levotiroxina possa essere favorita da un più veloce assorbimento intestinale, rispetto all'assunzione del cibo. In effetti alla domanda "Quali cause ritieni possibili nel ridurre o rendere variabile l'assorbimento e l'efficacia della terapia tiroidea sostitutiva?" le due principali cause identificate sono state gli alimenti e i farmaci (figura 7).

Figura 7



Anche questo tipo di problematica può essere soddisfatto dalle nuove formulazioni di levotiroxina con una migliore dissolubilità e un più rapido assorbimento che possono essere considerate come opzioni terapeutiche estremamente valide nei soggetti con problemi di assorbimento.

## MODULO 4

### QUALE TERAPIA

Angela ha quindi un Ipotiroidismo Autoimmune (Tiroidite cronica linfocitaria o di Hashimoto); decidete di iniziare la terapia sostitutiva.



# APPROFONDIMENTO SULLA TERAPIA DEL'IPOTIROIDISMO NELL'ADULTO

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

Se si sono identificate cause rimovibili come responsabili dell'ipofunzione tiroidea, sarebbe importante eliminarle prima dell'inizio del trattamento sostitutivo specifico.

Il trattamento dell'ipotiroidismo sia secondario che primitivo è il medesimo e consiste nella somministrazione di L-Tiroxina che, grazie ai processi desiodativi periferici, assicura la disponibilità di entrambi gli ormoni necessari (T3 e T4) in un rapporto fisiologico e pertanto realizza un vero e proprio trattamento sostitutivo.

Per la lunga emivita la L-Tiroxina può essere somministrata una sola volta al giorno: preferibilmente al mattino a digiuno prima della colazione.

Nell'adulto la dose sostitutiva di L-Tiroxina varia da 50 a 200 mcg/die (1-1,6 µg/kg/die): tale dosaggio deve essere raggiunto molto gradualmente partendo da dosi iniziali di 12,5-25 mcg/die ed aumentando la dose ad intervalli di 2 settimane, specie negli anziani e/o in presenza di patologie cardiache. Questo non vale nell'inizio della terapia sostitutiva post-tiroidectomia chirurgica, nel neonato o nel decorso di alcune tiroiditi dove il dosaggio deve essere subito quello definitivo.

Lo scopo del trattamento è quello di normalizzare i valori di fT4 e di TSH: quest'ultimo non deve essere eccessivamente ridotto e non essere comunque mai al disotto dei limiti di normalità, perché indicherebbe un sovradosaggio di L-Tiroxina.

Si deve, quindi, prevedere il monitoraggio della terapia all'inizio ogni 4-6 settimane fino al raggiungimento del target desiderato.

La terapia dell'ipotiroidismo va in genere protratta per tutta la vita e, quindi, deve essere predisposto un follow-up ad vitam con controlli annuali del TSH ed fT4. Si ricorda che il TSH-Riflesso deve essere riservato alla diagnostica iniziale e non deve essere utilizzato nel corso del follow-up.

## IPOTIRODISIMO SUBCLINICO

In presenza di ipotiroidismo Subclinico si deve valutare la presenza di specifiche condizioni di rischio in cui il riconoscimento e il trattamento precoci della malattia hanno un valore peculiare:

- cardiopatia ipocinetica
- elevato rischio cardiovascolare
- gozzo nodulare in crescita volumetrica

Se la concentrazione di fT4 è normale e il TSH aumentato ma  $<10 \mu\text{U/mL}$  il trattamento con tiroxina non è raccomandato di routine.

Le raccomandazioni con maggior evidenza indicano comunque il trattamento specifico (sostitutivo) dell'ipotiroidismo subclinico in presenza di:

- ✓ TSH  $>10$   $\mu\text{U}/\text{mL}$

- ✓ TSH  $<10$   $\mu\text{U}/\text{mL}$ :

- o in gravidanza o in caso di desiderio di gravidanza

- o in presenza di elevato rischio cardiovascolare

- o in caso di sintomatologia importante, persistente e non secondaria ad altre cause.

Anche in questo caso la dose deve essere ricercata con gradualità, con aumenti del dosaggio ad intervalli di 2 settimane, con lo scopo di ottenere la normalizzazione del fT4 e del TSH.

Nei pazienti con ipotiroidismo subclinico non in terapia deve essere previsto un follow-up a lungo termine con controlli del TSH ed fT4. I pazienti con ipotiroidismo subclinico che hanno positività degli Ab anti-perossidasi dovrebbero avere un controllo annuale di TSH; i pazienti Ab anti-perossidasi negativi un controllo ogni 3 anni.

## CAUSE DI AUMENTO DEL TSH IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO SOSTITUTIVO

### **Non aderenza alla terapia prescritta**

### **Riduzione dell'assorbimento degli ormoni tiroidei**

Inizio dell'assunzione della terapia con il cibo o a stomaco pieno

Contemporanea assunzione (entro le 4 ore) di: calcio, ferro, prodotti a base di soia, antiacidi contenenti alluminio

Inizio di terapie con farmaci che ne riducono l'assorbimento: Sucralfato, Colestiramina, Orlistat

### **Pazienti che sono all'inizio della gravidanza e non lo sanno (importanza di programmare la gravidanza)**

### **Cambiamento della formulazione della terapia di L-Tiroxina**

### **Inizio di terapie con farmaci che interferiscono con la L-Tiroxina a livello metabolico**

Sertralina e altri SSRI

Antidepressivi Triciclici

Carbamazepina

Fenitoina



# TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO

*a cura di S. Filetti*

La terapia dell'ipotiroidismo deve essere prescritta e seguita nel tempo nelle cure primarie e soltanto in alcuni particolari casi richiede una consulenza specialistica.

Qual è la terapia di scelta nell'ipotiroidismo?

Tutte le linee guida(1-2) raccomandano indiscutibilmente l'uso di Levotiroxina (L-tiroxina, L-T4) in monoterapia come farmaco di scelta nella terapia dell'ipotiroidismo.

Il razionale dell'uso di L-T4 risiede: a) nella provata efficacia nel correggere i sintomi dovuti all'ipotiroidismo, b) nelle evidenze di effetti clinicamente positivi, insieme ad un eccellente profilo di efficacia e di sicurezza provato da decenni di esperienza, c) dalla facilità di somministrazione, d) dalla lunga emivita; e) dal basso costo.

La terapia con tiroxina, di solito, si prolunga per tutta la vita.

Un sottogruppo di pazienti ipotiroidei (10-15%) in terapia con levotiroxina, pur con valori ottimali, manifesta e/o riferisce sintomi comunque compatibili con ipotiroidismo. Questo peculiare aspetto si riscontra più frequentemente nei pazienti ipotiroidei da tiroidectomia totale.

Talvolta in questi pazienti si riscontrano valori circolanti di FT3 al di sotto del range della norma; questo potrebbe essere legato al fatto che nei soggetti eutiroidei la triiodotironina è prodotta per una quota pari a circa il 20% direttamente dalla tiroide mentre, nei pazienti tiroidectomizzati, la T3 circolante deriva esclusivamente dalla desiodazione periferica della T4(3). I valori di FT3 circolanti più bassi potrebbero, pertanto, essere espressione di una ridotta (o comunque non ottimale) conversione periferica della tiroxina che, a sua volta, potrebbe determinare un ipotiroidismo biochimico/clinico tissutale.

In alcuni casi l'aggiunta di T3 alla terapia sostitutiva porta a un miglioramento della sintomatologia. Nonostante ciò, la terapia con T3 o la terapia combinata T4/T3 non è raccomandata dalle linee guida poiché non ci sono dati certi sulla precisa proporzione T4/T3 da somministrare e, soprattutto, non ci sono sufficienti evidenze di eventuali benefici della terapia combinata(1-4). E' possibile che si identifichino, in futuro, sottogruppi di pazienti in cui si possano dimostrare effetti positivi con una terapia combinata T4/T3.

## Quali sono gli obiettivi della terapia sostitutiva?

La terapia sostitutiva con Levotiroxina ha due obiettivi principali:

a) Migliorare segni e sintomi di ipotiroidismo.

b) Evitare il trattamento eccessivo soprattutto nei pazienti anziani e nei pazienti con peculiari comorbidità.

Scopo della terapia sostitutiva con levotiroxina è ripristinare uno stato di eutiroidismo inteso come risoluzione di segni e sintomi dell'ipotiroidismo. Il ripristino di livelli plasmatici di TSH nel range dei valori normali rappresenta un utile e pratico marker di eutiroidismo. L'obiettivo dei livelli plasmatici di TSH da raggiungere deve essere correlato all'età del paziente e alla presenza di

eventuali comorbidità, in particolare cardiovascolari, per evitare effetti avversi.

## **TERAPIA CON L-Tiroxina**

Le formulazioni terapeutiche

Quante e quali formulazioni di L-T4 esistono?

Le formulazioni di levotiroxina per la terapia orale oggi presenti comprendono compresse, capsule molli, soluzioni orali in gocce e soluzione orale in contenitore monodose, tutte disponibili in differenti dosaggi.

Le preparazioni di L-T4, a parità di principio attivo, hanno diversi eccipienti e differenti processi di produzione che ne condizionano la farmacocinetica determinando una diversa bioequivalenza tra le stesse.

#### COMPRESSE:

La levotiroxina utilizzata nelle preparazioni in compresse è ottenuta attraverso la salificazione con idrossido di sodio (levotiroxina sodica); ai fini dell'assorbimento è fondamentale pertanto una fase di DISSOLUZIONE che consenta il passaggio in soluzione del principio attivo. Tra gli eccipienti contenuti nelle compresse ci sono anche lattosio e amido di mais che

possono in circostanze particolari, come alcune intolleranze, alterare in diversa misura l'assorbimento del farmaco.

#### SOLUZIONI LIQUIDE IN GOCCE E FLACONI MONODOSE:

In queste formulazioni la levotiroxina è presente già in soluzione liquida, disciolta in etanolo e glicerolo. Essendo il principio attivo già in soluzione l'assorbimento intestinale non richiede la fase di dissoluzione e avviene direttamente la fase di permeazione attraverso la mucosa intestinale.

#### CAPSULE MOLLI:

Le capsule molli consistono in un involucro in gelatina che racchiude all'interno la levotiroxina veicolata in un liquido idrofilo viscoso; dopo la



disgregazione della capsula, il principio attivo è subito disponibile per l'assorbimento. La formulazione in capsule molli contiene, oltre alla gelatina, glicerolo e acqua depurata; non contiene etanolo né altri eccipienti.

Al momento tutte le formulazioni descritte sono considerate bioequivalenti; tuttavia le differenze negli eccipienti e nei processi di produzione le rendono inevitabilmente differenti (5). Pertanto il passaggio da una formulazione a un'altra, a parità di dosaggio e di aderenza alla terapia, può comportare variazioni nei livelli di TSH causate da differenze nei processi di assorbimento; è pertanto raccomandato, in caso di passaggio ad altra formulazione, di rivalutare i livelli plasmatici di TSH. La scelta della formulazione sarà fatta tenendo conto di eventuali intolleranze (lattosio, mais), dell'età del paziente,

della capacità di deglutizione e di eventuali comorbidità (evitare formulazioni contenenti etanolo nei bambini e negli epatopatici).

### **Assorbimento e metabolismo della levotiroxina**

L'assorbimento della levotiroxina avviene a livello dell'intestino tenue(6), con percentuali variabili nelle diverse porzioni: 15-20% nel duodeno, 29-43% nel tratto prossimale del digiuno, 24-35% nel tratto distale del digiuno.

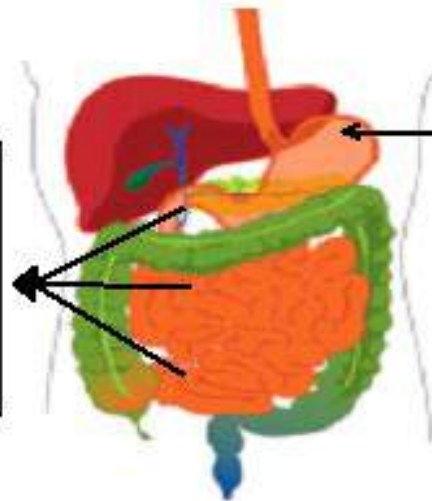
Per quanto riguarda le formulazioni in compresse la fase preliminare è quella della DISSOLUZIONE a livello gastrico che consente il passaggio in soluzione del principio attivo affinché possa essere assorbito nella successiva fase nota

come PERMEAZIONE. Per le formulazioni liquide il principio attivo è immediatamente disponibile per l'assorbimento.

Una volta assorbita e penetrata nel circolo la levotiroxina si lega a una proteina plasmatica specifica (TBG) e in misura minore alla pre-albumina legante la tiroxina (transtiretina) e all'albumina; solo lo 0,03% di levotiroxina circolante è presente in forma libera; è metabolizzata nel fegato e nel rene dove è parzialmente convertita a triiodotironina e triiodotironina inversa (metabolita inattivo) ad opera delle desiodasi; nel fegato viene in parte coniugata con acido glucuronico e solforico ed escreta con la bile; subisce ricircolo enteroepatico; circa il 20-40% della dose somministrata è eliminata con le feci.

L'emivita della levotiroxina è di circa 7 giorni.

**Intestino: fase di ASSORBIMENTO**  
-Duodeno → 15 – 20%  
-Diggiuno prossimale → 29 – 43%  
-Diggiuno distale → 24 – 35%  
Condizioni di malassorbimento o pseudo-malassorbimento possono aumentare la necessità di LT4 (celiachia, intolleranza al lattosio, malattie infiammatorie croniche intestinali, parassitosi intestinali)



**Stomaco: fase di DISSOLUZIONE**  
La dissoluzione delle compresse di LT4 è legata all'ambiente acido dello stomaco.  
Le condizioni che alcalinizzano il pH gastrico possono inibire la dissoluzione delle compresse:  
-Infezioni da H. Pylori  
-Gastrite cronica atrofica  
-IPP

## Come deve essere somministrata la levotiroxina?

Poiché la somministrazione della levotiroxina con il cibo ne altera la fase di assorbimento intestinale, le linee guida raccomandano di assumere il farmaco a digiuno, almeno 30-60 minuti prima di fare colazione o, prima di coricarsi, almeno 3 ore dopo cena (1-2). Alcuni studi hanno dimostrato una stretta associazione tra consumo di alimenti particolarmente ricchi di soia e fibre e necessità di dosi maggiori di L-T4 (7 - 8).

Le nuove formulazioni di tiroxina (in fase liquida, gocce, capsule molli) non sono influenzate dalle variazioni di pH gastrico determinate da patologie gastriche e/o farmaci o da cibo; e pertanto, sono immediatamente disponibili per l'assorbimento; questo rappresenta un notevole vantaggio per una terapia cronica e per una migliore aderenza terapeutica.

Quali patologie gastro-intestinali possono ridurre l'assorbimento della levotiroxina rendendo necessarie dosi più elevate di L-T4 di quanto atteso?

Diversi disordini gastro-intestinali sono associati alla necessità di dosi più elevate di L-T4 per raggiungere valori di TSH a target (1-2-9-10), sottendendo

alterazioni nella fase di dissoluzione gastrica e/o di assorbimento intestinale. I meccanismi che potrebbero essere alla base di tali circostanze sono diversi:

- Alterazioni del pH gastrico;
- Alterazioni della motilità intestinale;
- Alterazioni qualitative e/o quantitative delle cellule colonnari della mucosa intestinale;
- Alterazioni dei villi intestinali;
- Riduzione della superficie assorbente;
- infestazioni parassitarie intestinali.

Alcune patologie gastriche possono alterare l'assorbimento della levotiroxina modificando il pH dello stomaco e alterando quindi la fase di dissoluzione del farmaco; le più frequenti sono le gastriti *Helicobacter pylori* correlate, la gastrite atrofica, il reflusso biliare e la gastrectomia totale e/o parziale.

Tra i disturbi intestinali che più frequentemente possono causare malassorbimento di LT4 attraverso i meccanismi menzionati, ricordiamo la celiachia, l'intolleranza al lattosio, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la sindrome da sovracrescita batterica del piccolo intestino, le parassitosi intestinali (*Giardia*).



Nei pazienti in cui la dose di levotiroxina giornaliera richiesta è molto più elevata di quanto atteso, vanno sempre sospettati e indagati eventuali disturbi gastro-intestinali(2).

### **Interazioni farmacologiche**

Terapie concomitanti con altri farmaci possono richiedere un aggiustamento nel dosaggio della levotiroxina attraverso interferenze nei processi di assorbimento, nel metabolismo o modificando la concentrazione di TBG (thyroxine-binding globulin).

I farmaci che possono agire riducendo l'assorbimento intestinale della levotiroxina modificando il pH gastrico o bloccando la fase di assorbimento a

livello intestinale sono molteplici (1-2): inibitori di pompa protonica, calcio carbonato, citrato e acetato, colestiramina, ferro solfato, antiacidi, chelanti del fosforo.

Gli ormoni tiroidei T4 e T3 sono metabolizzati primariamente attraverso processi di deiodinazione per opera della desiodasi 3; una quota minore è eliminata dal fegato attraverso processi di coniugazione con acido solforico o glucuronico per opera di difosfato-glucosiltrasferasi. Alcuni farmaci possono agire incrementando il metabolismo epatico di T4 e T3 agendo come induttori di tali enzimi; farmaci con tali effetti sono ad esempio fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, sertralina.

In modo analogo le nuove terapie oncologiche che utilizzano inibitori di tirosin-kinasi che attivando la D3 determinano la deiodinazione degli ormoni tiroidei, aumentano la richiesta di levotiroxina (11).

Alcuni farmaci possono agire modificando i livelli sierici di TBG. In particolare gli estrogeni (12), e in misura meno rilevante tamoxifene, oppioidi, fluoruracile, mitotane, possono incrementare i livelli di TBG rendendo necessario incrementare la dose somministrata di levotiroxina. Al contrario gli androgeni possono ridurre i livelli circolanti di TBG portando a un eccesso di LT4.

In considerazione di quanto detto è necessario ricontrollare i livelli di TSH ogni qual volta si inizi una terapia con un farmaco noto per avere interferenze farmacologiche con la levotiroxina.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE		
ALTERATO ASSORBIMENTO	ALTERATO METABOLISMO	ALTERAZIONI LIVELLI TBG
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibitori pompa protonica</li><li>• Antiacidi</li><li>• Calcio carbonato, citrato, acetato,</li><li>• Sali di ferro</li><li>• Resine a scambio ionico</li><li>• Bisfosfonati</li><li>• Chelanti del fosforo</li><li>• Colestiramina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fenobarbitale</li><li>• Fenitoina</li><li>• Carbamazepina</li><li>• Rifampicina</li><li>• Sertralina</li><li>• Inibitori di tirosin-kinasi</li><li>• Metformina</li></ul>	<p>Incremento TBG</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estrogeni<ul style="list-style-type: none"><li>• Tamoxifene</li><li>• Oppioidi</li><li>• Fluoruracile</li></ul></li><li>• Mitotano</li></ul> <p>Riduzione TBG</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Androgeni</li></ul>

## Dosaggio della levotiroxina

In presenza di ipotiroidismo, nel momento in cui si inizia una terapia sostitutiva con levotiroxina si deve considerare che la dose richiesta di LT4 è influenzata da diversi fattori (1-2):

- Peso corporeo (in particolare massa muscolare magra (13))
- Eziologia dell'ipotiroidismo
- Età del paziente
- stato di gravidanza
- Livelli sierici di TSH al momento in cui è iniziata la terapia.

- Obiettivo di TSH che si vuole raggiungere

In base al peso corporeo, pazienti ipotiroidei richiedono dosaggi di levotiroxina variabili tra 1.6 e 1.8 mcg/kg. In caso di pazienti tiroidectomizzati per carcinoma differenziato della tiroide che, in base alle caratteristiche istologiche, sono considerati ad alto/intermedio rischio, è richiesta una soppressione del TSH a livelli  $< 0.1$  mU/L (14); a tale scopo sono necessarie dosi di levotiroxina più elevate (2.1 – 2.7 mcg/kg di peso corporeo).

La terapia soppressiva non è indicata nel trattamento dei noduli tiroidei (15) a causa dei potenziali gravi effetti collaterali sul cuore e sull'apparato

scheletrico che possono essere legati ad una condizione di ipertiroidismo sub-clinico, anche se paucisintomatico.

La gran parte dei pazienti ipotiroidei mantiene una condizione di eutiroidismo con una dose di L-T4 giornaliera compresa tra 100-200 mcg/die (mediamente con un dosaggio settimanale compreso tra 900-1100 mcg/settimana).

Ricordarsi del diminuito fabbisogno di tiroxina negli anziani.

L'eziologia dell'ipotiroidismo può incidere sulla dose di levotiroxina necessaria per raggiungere valori ottimali di TSH, in base alla presenza di eventuale tessuto tiroideo funzionante; in altri termini pazienti sottoposti a tiroidectomia,

richiedono dosi più elevate di levotiroxina dei pazienti affetti da ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto.

Le donne affette da ipotiroidismo in terapia sostitutiva con levotiroxina in caso di gravidanza devono controllare i livelli di TSH e possono richiedere incrementi nel dosaggio di LT4..

Il modo di somministrazione della tiroxina si basa sulla durata dell'ipotiroidismo e sulla presenza (o il rischio) di malattia coronarica o di scompenso cardiaco. D'altra parte se si tratta di un paziente senza comorbidità con ipotiroidismo postchirurgico o dopo terapia con radioiodio si può iniziare direttamente con il dosaggio giornaliero sostitutivo (o appena al di sotto) stabilito.



Per iniziare la terapia sostitutiva con levotiroxina è necessario considerare, oltre al peso corporeo, il valore di partenza del TSH, l'età e la durata dell'ipotiroidismo (1-2). Se si tratta di un paziente tiroidectomizzato si può iniziare direttamente al momento della dimissione con il dosaggio previsto di tiroxina. Negli altri casi è consigliabile iniziare con una dose più bassa (25 – 50 mcg die) per 3-4 settimane e con eventuali successivi incrementi di 25 microgrammi ogni 3-4 settimane finché la dose sostitutiva prevista è raggiunta.

L'eventuale presenza di tachicardia o un peggioramento della sintomatologia coronarica richiede oltre che un controllo specialistico e una riduzione della dose finché l'alterazione cardiaca non sia stabilizzata.

Pazienti compresi tra queste due situazioni cliniche estreme possono iniziare la terapia con un dosaggio di 50 microgrammi/die di tiroxina e procedere con incrementi a intervalli di 3-4 settimane fino al raggiungimento del dosaggio stabilito.

Talvolta un eutiroidismo ottimale richiede delle dosi giornaliere frazionate. La disponibilità oggi di 12 dosaggi (13.25-50-75-88-100-112-125-137-150-175-200 microgrammi/cps) per esempio nella formulazione di capsule molli consente di centrare il dosaggio ottimale per ogni singolo paziente. Ugualmente è possibile ottenere un dosaggio giornaliero molto preciso utilizzando la formulazione in gocce soprattutto in età pediatrica.

In alternativa è utile considerare e riferirsi al dosaggio settimanale. Per esempio, se una dose giornaliera di 100 microgrammi/die (equivalente a 700 mcg settimana) non è sufficiente e una dose di 125 microgrammi/die (equivalente a 875 mcg settimana) è eccessiva si può preferire una dose intermedia di 800 mcg/settimana somministrando 100 microgrammi/die per 6 giorni e 200 microgrammi/die un giorno la settimana (Potrebbe essere suggerita la Domenica per memorizzare meglio il giorno).

Da evitare, in ultima analisi, la divisione delle compresse per raggiungere il dosaggio stabilito.

Semplificare il modo di somministrazione è indispensabile per ottenere una migliore aderenza a una terapia che il paziente dovrà osservare per tutta la vita.

## Come si monitora la terapia con levotiroxina?

Il parametro da monitorare per verificare l'appropriatezza della terapia con levotiroxina così come consigliato dalle linee guida è la misura dei livelli plasmatici di TSH e di FT4.

Obiettivo della terapia è usualmente quello di correggere le disfunzioni create dall'ipotiroidismo in questo caso i livelli plasmatici di TSH sono compresi nei limiti della norma (0.5 – 4 mIU/L).

Generalmente, la sintomatologia clinica migliora entro due settimane dall'inizio della terapia, tuttavia la completa scomparsa dei disturbi legati

all'ipotiroidismo e la normalizzazione dei livelli di TSH richiede almeno 4-5 settimane.

La valutazione del TSH dopo l'inizio della terapia o dopo eventuali modifiche della stessa, pertanto, deve essere eseguita a distanza di almeno 4-6 settimane (1-2), in considerazione dell'emivita biologica della levotiroxina che raggiunge l'equilibrio e il massimo effetto per la dose somministrata in questo intervallo e del fatto che il TSH raggiunge il nadir nello stesso intervallo temporale.

Una volta raggiunto il valore stabilito di TSH, lo stesso andrebbe ridosato dopo 4-6 mesi.

Successivamente una valutazione annuale dei livelli di TSH è una metodologia adeguata per monitorare la terapia con L-T4 all'infuori di problemi clinici che richiedano una verifica più frequente.

A questo proposito, potrebbe essere necessario modificare il dosaggio di levotiroxina in caso di notevoli variazioni ponderali, gravidanza, invecchiamento, insorgenza di comorbidità.

La terapia con levotiroxina non richiede aggiustamenti di dose in caso di insufficienza epatica e renale. In presenza di sindrome nefrosica determinando una abbondante perdita renale di proteine tra cui quelle che trasportano levotiroxina (TBG, transtiretina, albumina) potrebbe quindi essere

una condizione clinica che richiede un aumento del dosaggio iniziale. In presenza di patologie miocardiche, visto l'effetto inotropo e cronotropo positivo degli ormoni tiroidei, è raccomandabile utilizzare dosaggi più bassi di levotiroxina, in particolare in presenza di patologia coronarica in cui l'eccesso di ormoni tiroidei potrebbe favorire l'insorgenza di crisi anginose.



Quali sono i potenziali effetti avversi a lungo termine della terapia con levotiroxina?

L'eccesso iatrogeno di ormoni tiroidei, in particolare se il valore di TSH  $< 0.1$  mIU/L può causare effetti avversi sul sistema cardiovascolare e scheletrico(16-17); in particolare può facilitare l'insorgenza di aritmie (fibrillazione atriale) e osteoporosi, soprattutto nei soggetti anziani e nelle donne in post-menopausa. Al contrario, una terapia sostitutiva sottodosata può causare a lungo termine dislipidemia, malattia cardiovascolare aterosclerotica, scompenso cardiaco e, nei casi di ipotiroidismo severo, cardiomiopatia.

Raramente l'ipotiroidismo si presenta, nell'ambito di sindromi polighiandolari autoimmuni, associato all'ipocorticosurrenalismo (APS 2). Se l'insufficienza surrenalica non è clinicamente manifesta e pertanto non viene sospettata, l'inizio del trattamento con levotiroxina può determinare l'insorgenza di una crisi surrenalica. Questo può accadere per due motivi: in pazienti con ipotiroidismo la clearance del cortisolo (come di altre proteine) è ridotta, condizione che è corretta dal ripristino dell'eutiroidismo che può fare precipitare i livelli sierici di cortisolo; nell'ipotiroidismo i processi metabolici sono rallentati riducendo la richiesta di cortisolo; quando viene ristabilito l'eutiroidismo il metabolismo accelera richiedendo livelli maggiori di cortisolo che il surrene non riesce a produrre(18).

**Come controllare gli effetti e l'adeguatezza della terapia con tiroxina.**

*L'esame clinico può essere utilizzato come parametro di orientamento della terapia sostitutiva?*

Segni e sintomi dell'ipotiroidismo (secchezza cutanea, stanchezza, facile spossatezza, sonnolenza, intolleranza al freddo, aumento ponderale, rallentamento ideo-motorio, stipsi.) da soli hanno una bassa specificità e sensibilità nella valutazione della terapia sostitutiva; questo accade sia perché sono comuni a molte condizioni morbose, sia perché possono non essere chiaramente manifesti in caso di ipotiroidismo lieve (19). Pertanto, nonostante siano utili per monitorare clinicamente i pazienti ipotiroidei in

terapia sostitutiva con LT-4 segni e sintomi da soli non sono sufficienti per valutare l'adeguatezza terapeutica, ma vanno sempre correlati ai livelli sierici di TSH (2).

*I marker tissutali dell'azione degli ormoni tiroidei possono essere utili nel valutare l'accuratezza della terapia sostitutiva?*

I marker tissutali dell'azione degli ormoni tiroidei sono molti, tra cui SHBG, osteocalcina, colesterolo totale, LDL, lipoproteine, CPK, ferritina, mioglobina, attivatore tissutale del plasminogeno, ACE, glucosio-6-fosfato deidrogenasi. In particolare, i livelli sierici di colesterolo e di SHBG sono particolarmente sensibili alla somministrazione di LT-4. Inoltre l'azione degli ormoni tiroidei si riflette sulla

frequenza cardiaca, sulla funzione miocardica soprattutto diastolica, sulla reattività osteo-tendinea. Tuttavia nessuno di questi parametri è considerato utile nella valutazione della terapia sostitutiva a causa della bassa specificità e sensibilità e della scarsa standardizzazione (2).

## **Terapia con levotiroxina in specifiche popolazioni**

### Come trattare l'ipotiroidismo nell'anziano?

I soggetti anziani (> 65-70 anni) sono maggiormente a rischio di sviluppare gli effetti avversi dell'eccesso di ormoni tiroidei in particolare la fibrillazione atriale e l'osteoporosi (16-17); pertanto, nel soggetto anziano ipotiroideo, si

raccomanda di iniziare la terapia sostitutiva con levotiroxina con basse dosi che vanno titolate lentamente in base ai valori di TSH (1-2). Inoltre il range del TSH nella popolazione anziana non ipotiroidea è più alto, per questo motivo l'obiettivo di TSH da raggiungere nei pazienti anziani in terapia sostitutiva è più elevato (20); nel dettaglio si considera appropriato un valore di TSH di 4 – 6 mIU/L nella popolazione di età > 70 aa.

### Come trattare l'ipotiroidismo in gravidanza?

E' una condizione che richiede la collaborazione dello specialista endocrinologo e ginecologo. Durante la gravidanza il TSH dovrebbe essere mantenuto a valori < 2.5 mIU/L nel primo trimestre e <3mIU/L nel secondo e

terzo trimestre (1-2). L'ipotiroidismo franco in gravidanza è associato a un più alto rischio di complicazioni sia per la madre (aborto spontaneo, ipertensione, emorragie post-partum) che per il feto (nascita prematura, basso peso alla nascita, deficit cognitivi irreversibili) (21-22). Idealmente nelle donne ipotiroidee in terapia sostitutiva bisognerebbe ottimizzare la terapia ottenendo un valore di TSH  $< 2.5$  mIU/L prima ancora del concepimento. Se ciò non fosse possibile, non appena fosse confermato lo stato di gravidanza, bisognerebbe aumentare il dosaggio di levotiroxina. Il dosaggio dei livelli sierici di TSH dovrebbe essere eseguito ogni 4-6 settimane almeno nei primi due trimestri, fase in cui aumenta maggiormente la richiesta di levotiroxina; una valutazione successiva è necessaria anche nel terzo trimestre (1-2).

## Come trattare l'ipotiroidismo nel neonato e nel bambino?

Condizione che richiede l'intervento specialistico. Visto il ruolo fondamentale degli ormoni tiroidei nello sviluppo neurocognitivo e nei processi di accrescimento, in caso di riscontro allo screening neonatale di ipotiroidismo è necessario iniziare subito la terapia sostitutiva con levotiroxina; nel passaggio dalla fase neonatale, all'età pediatrica e in seguito a quella adulta la dose richiesta di levotiroxina si riduce progressivamente passando da 10 mlU/kg/die nel neonato a 4-6 mlU/kg/die dopo il primo anno di vita a 2-4 mlU/kg/die nell'adolescente, per poi arrivare a dosi di 1.6-1.8 mlU/kg/die nel passaggio all'età adulta (2-23). L'obiettivo della terapia è quello di ottenere valori di FT4 nella metà superiore del limite della norma e valori di TSH nella



metà inferiore del range della normalità, in particolare il valore ottimale è tra 0.5 – 2 mIU/L. Una volta individuato il dosaggio ottimale di levotiroxina il dosaggio di FT4 e TSH dovrebbe essere effettuato ogni 1-2 mesi nel primo anno di vita, meno frequentemente successivamente. In caso di riscontro occasionale di ipotiroidismo subclinico nel bambino, il trattamento non è raccomandato in presenza di valori di TSH di 5-10 mIU/L poiché è stato dimostrato che la maggior parte di questi casi non evolve verso un ipotiroidismo franco ma verso la normalizzazione del TSH (24).

## TIPS (o Suggerimenti pratici):

1)La terapia di scelta dell'ipotiroidismo è la levotiroxina.

2)La dose iniziale viene calcolata in base al peso corporeo: 1.6-1.8 mcg/kg.

Dosi più elevate mirate ad una soppressione del TSH vanno utilizzate solo nei pazienti tiroidectomizzati per carcinoma della tiroide e considerati ad alto rischio di persistenza/recidiva di malattia.

3)Nel paziente tiroidectomizzato, giovane e senza comorbidità significative la terapia può essere iniziata a dose piena; nel paziente anziano e/o con comorbidità la terapia va iniziata a dosi più basse e dosi più basse e titolata lentamente.

4) Ricordarsi del diminuito fabbisogno di tiroxina negli anziani.

5) Considerata l'emivita della levotiroxina pari a circa 7 giorni, nella gestione della terapia sostitutiva è utile considerare la dose settimanale e non quella giornaliera; questo ci aiuta nel distribuire le singole dosi quotidiane nella maniera più comoda per il paziente.

6) Il parametro di riferimento per monitorare la terapia con levotiroxina è il valore plasmatico di TSH. L'obiettivo è ottenere un livello di TSH nel range della norma

7) Nel paziente anziano un valore di TSH considerato adeguato è tra 4-6 mIU/L.

8) Nella donna in gravidanza il TSH va mantenuto a valori  $< 2.5$  mIU/L nel primo trimestre,  $< 3$  mIU/L nel secondo e terzo trimestre.

9) Quando si inizia una terapia sostitutiva o si effettuano modifiche di una terapia già in corso, il TSH va ricontrollato dopo almeno 4-6 settimane.

10) Le nuove formulazioni di tiroxina (in fase liquida, gocce, capsule molli) non sono influenzate dalle variazioni del pH gastrico determinate da patologie gastriche e/o farmaci o dal cibo; pertanto sono immediatamente disponibili per l'assorbimento; questo rappresenta un notevole vantaggio per una terapia cronica e per una migliore aderenza terapeutica.

11) Nei pazienti in cui la dose di levotiroxina giornaliera richiesta è molto più elevata di quanto atteso vanno sempre sospettati e indagati eventuali disturbi (e/o patologie da malassorbimento) gastro-intestinali

12) Nei pazienti con diagnosi di tiroidite cronica autoimmune con positività degli anticorpi anti-tireoglobulina va sempre tenuto in mente il rischio di comparsa di ulteriori patologie autoimmunitarie.

## MODULO 5

### FAMILIARITÀ E GENETICA DELLE PATOLOGIE TIROIDEE

Dopo alcuni mesi Angela torna per una visita di controllo e con Lei c'è Silvia, la figlia di 12 anni.

È preoccupata perché ha letto che le malattie della tiroide sono ereditarie e vi chiede di eseguire degli esami per scoprire se anche la figlia ha dei problemi.

## **GENETICA DELL'IPOTIROIDISMO E PROBABILITÀ DI TRASMISSIONE AI FAMILIARI**

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

La malattia autoimmune tiroidea (AITD) include un gruppo di disordini autoimmuni nei quali l'interazione tra la suscettibilità genetica e i fattori ambientali determinano una perdita di tolleranza immunologica verso il self. I principali fenotipi della AITD sono la malattia di Graves, la tiroidite di Hashimoto e la malattia autoimmune tiroidea (AITD) subclinica definita dalla presenza di autoanticorpi in pazienti eutiroidei. Sebbene dal punto di vista clinico ed epidemiologico si tratti di entità nettamente differenti esse condividono, dal punto di vista patogenetico, analoghi meccanismi immunogenetici. Sia la malattia di Graves che la tiroidite di Hashimoto e in maniera

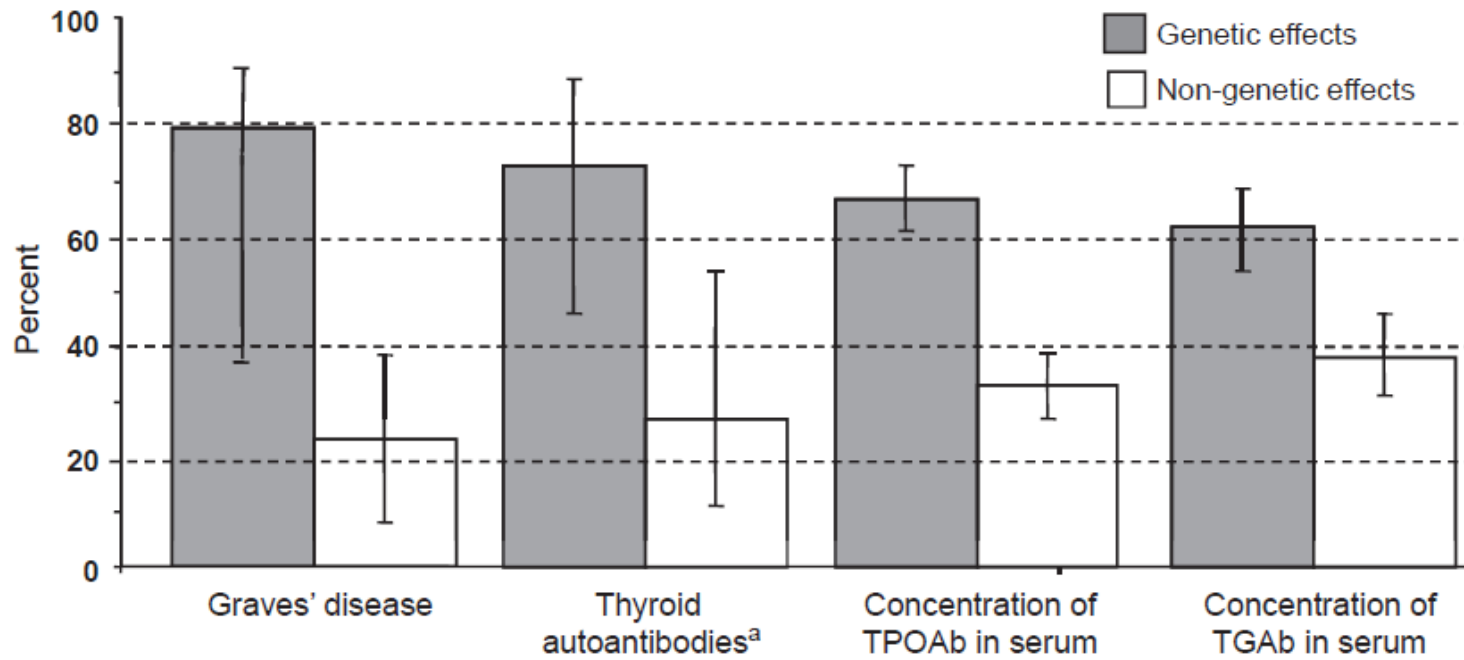
variabile anche l'AITD subclinica si caratterizzano per la presenza di un infiltrato linfocitario a livello della ghiandola tiroidea, associato a segni di attivazione dell'immunità cellulare ed umorale. Tutti e tre i fenotipi si verificano più frequentemente nei membri di una stessa famiglia e, occasionalmente, sono descritte passaggi da una malattia all'altra. Il ruolo dei fattori genetici nell'eziologia dell'AITD è ormai ampiamente documentato: i parenti di primo grado dei pazienti con AITD hanno una prevalenza da 2 a 15 volte più elevata di malattia rispetto alla popolazione generale. Gli studi sui gemelli monozigoti hanno mostrato una concordanza significativamente più elevata rispetto agli eterozigoti. Si tratta di una malattia poligenica, nella quale più geni sono coinvolti insieme a fattori esogeni ambientali: ciascun fattore contribuisce, ma



non è sufficiente, a generare il fenotipo. Sono stati identificati due differenti gruppi di geni coinvolti nell'aumentata suscettibilità all'AITD: quelli implicati nella modulazione del sistema immune (HLA, CTLA 4...) e geni specifici tiroidei che codificano la sintesi della tireoglobulina e dei recettori del TSH. Alcuni geni conferiscono la suscettibilità a tutti e tre i fenotipi, mentre altri si associano ad un incrementato rischio di un solo fenotipo. E' stato clonato l'HLA-DR $\beta$ 1-Arg74 (antigene umano leucocitario DR contenente in posizione  $\beta$ 74 un'arginina) che conferirebbe il più alto rischio di AITD.

La tiroidite di Hashimoto si sviluppa più frequentemente in soggetti affetti da sindrome di Down o con sindrome di Turner e di Klinefelter, ciò porta ad ipotizzare che altri geni possano essere coinvolti nella patogenesi.

La mancanza di una concordanza completa tra gemelli monozigoti sottolinea l'importante ruolo dei fattori ambientali ed epigenetici nello sviluppo di questa malattia (Figura 1). Alcuni studi indicano che il fumo di sigaretta, l'infezione da *Yersinia enterocolitica*, microchimere e grado di inattivazione del cromosoma X potrebbero essere associati con AITD clinicamente manifesta, ma non con la produzione di autoanticorpi in pazienti eutiroidei.



<sup>a</sup> Covers presence of either TPOAb or TGAb (>60KIU/ml) in euthyroid subjects

## Patologie associate a ipotiroidismo

La AITD si associa spesso ad altre patologie autoimmuni

- diabete tipo 1,
- anemia perniciosa,
- malattia di Addison,
- miastenia gravis,
- celiachia,
- artrite reumatoide,
- Lupus Eritematosus Sistemico.

E' importante sottolineare che i pazienti con tireopatie autoimmuni non solo possono sviluppare altre patologie autoimmuni, ma possono avere in circolo uno o più autoanticorpi tessuto-specifico senza i segni e i sintomi della malattia (per esempio anticorpi anti cellule parietali)

Infine va ricordato che esistono sindromi genetiche polighiandolari autoimmuni (SPA): si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie rare, nelle quali si associano due o più endocrinopatie a genesi autoimmune:

**SPA tipo 1:** malattia genetica che insorge nell'infanzia o nella prima adolescenza, nella quale si associano ipoparatiroidismo, Addison, Candidosi mucocutanea, Tiroidite (presente nel 15%)

**SPA Tipo 2:** Colpisce soprattutto il sesso femminile e la sua prima manifestazione compare generalmente in età adulta, in essa si associano malattia di Addison, Tiroidite, Diabete tipo 1, è anche conosciuta come sindrome di Schmidt.

**SPA TIPO 3:** E' la più frequente tra le sindromi poliendocrine autoimmuni. Si differenzia per la presenza di tiroidite autoimmune, associata ad altre manifestazioni autoimmuni, ma i pazienti affetti da questa forma non sviluppano mai la malattia di Addison. Si manifesta in età adulta ed è più frequente nel sesso femminile.

**SPA TIPO 4:** si distingue per la presenza della combinazione di forme cliniche non incluse nelle precedenti

E' importante sottolineare che in presenza di iposurrenalismo non trattato, il TSH può risultare falsamente elevato e si normalizza dopo terapia corticosteroidea.

# APPROFONDIMENTO SULL'EREDITARIETÀ DELL'IPOTIROIDISMO

*a cura di A. Pizzini – D. Alesso*

L'ipotiroidismo colpisce più le donne degli uomini: su 10 persone affette, 8 sono donne.

È ereditario ma l'ereditarietà è per le patologie tiroidee in generale: infatti vi possono essere familiari affetti da differenti problemi tiroidei (es. la madre con gozzo eutiroideo e la figlia affetta da ipotiroidismo autoimmune).

Vi sono poi delle cause ambientali che possono favorire lo sviluppo delle patologie tiroidee ed in particolare dell'ipotiroidismo: la principale è la carenza iodica, l'irradiazione sul collo, ecc...



In caso di una persona affetta da un ipotiroidismo, non vi è alcuna raccomandazione di eseguire esami di screening nei familiari. Il consiglio è una vigilanza attiva (wait and see) per poter cogliere precocemente gli eventuali segni o sintomi di malattia e procedere, quindi, ad un approfondimento mirato.