



Ipotiroidismo, il corretto approccio ambulatoriale

Con questo numero di M.D. Medicinae Doctor, diamo inizio a una collaborazione con l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) al fine di favorire un dialogo proficuo tra il mondo specialistico-ospedaliero e la Medicina generale su alcuni dei temi clinici di più frequente riscontro nell'ambito delle patologie endocrinologiche

Nicola Miglino

Disponibilità di **nuove formulazioni** di tiroxina sintetica che rendono più flessibile la gestione dei pazienti. Criteri orientativi per un miglior **inquadramento clinico** e suggerimenti per un corretto **follow-up**, una volta impostata la terapia. Insieme ad alcune indicazioni utili per non incorrere in tranelli che possono portare a diagnosi sbagliate. Questi alcuni dei temi legati all'ipotiroidismo che affrontiamo con **Renato Cozzi**, presidente dell'**Associazione Medici Endocrinologi** (AME)



Dr. Cozzi, cosa si intende con la definizione di ipotiroidismo?

“È un termine con cui si identifica una ridotta attività della ghiandola tiroidea con correlato cattivo funzionamento. Può essere **primitivo**, ovvero legato a una patologia tiroidea o **secondario**, cioè dipendente da un cattivo funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Si assiste a una riduzione dei valori degli ormoni tiroidei FT3 e FT4 e quando la malattia è di tipo primitivo, cioè tiroidea, all'abbassamento dei valori degli ormoni tiroidei corrisponde un aumento compensatorio del TSH, che è l'ormone di controllo ipofisario. Quindi il riscontro contemporaneo di valore ridotto di FT4 e aumento del TSH permette di porre la diagnosi di ipotiroidismo primario. Quando si parla di ipotiroidismo è fondamentale la distinzione tra primario e secondario, perché le cause e quindi anche le terapie sono differenti. Il primo è molto più frequente: 97% dei casi”



Quali sono le cause alla base del fenomeno?

“Per quanto riguarda la forma primitiva, abbiamo **casì congeniti e acquisiti**. La causa più frequente degli acquisiti è una **tiroidite**, quindi una malattia infiamma-

toria autoimmune che porta a minore o assente funzionamento della ghiandola. Tra le cause degli acquisiti, ricordiamo ovviamente l'**ipotiroidismo chirurgico** a seguito di asportazione totale della ghiandola. Abbiamo anche **forme di ipotiroidismo primitivo iatrogeno**, cioè legate all'impiego di farmaci. La più comune è quella da amiodarone, antiaritmico ricco di iodio, ma dobbiamo ricordare anche quelle da uso di litio, interferone e alcuni farmaci anti-neoplastici. Per quanto riguarda invece l'acquisito secondario, abbiamo forme congenite, che portano a un difetto multiplo degli ormoni ipotalamici, piuttosto che ipopituitarismi parziali o completi o forme legate a patologie ipotalamo-ipofisarie, in modo particolare adenomi ipofisari, craniofaringiomi e altre patologie infiammatorie dell'ipotalamo”



Quali sono i dati di prevalenza nel nostro paese?

“Prima di fornire dati epidemiologici, è bene fare un ulteriore approfondimento. L'ipotiroidismo può essere **conclamato o biochimico**. La diagnosi di ipotiroidismo primitivo la si pone quando il valore del TSH supera il valore massimo di riferimento. Il TSH è l'ormone di controllo ipofisario della funzione tiroidea. Funziona con un meccanismo di **feedback**, ovvero quando la tiroide funziona poco l'ipofisi la stimola a lavorare maggiormente e quindi, in questo caso, il TSH aumenta. Quando, invece, la tiroide lavora tanto, l'ipofisi va a riposo per evitare un'ulteriore produzione di ormoni tiroidei. Quindi, quando la ghiandola tiroidea ha un difetto di funzionamento e c'è una minore produzione di ormone tiroideo, questo viene avvertito a livello ipofisario e il TSH aumenta. Il riscontro di un valore di TSH superiore al valore massimo di riferi-

mento, indica che ci troviamo di fronte a una condizione di ipotiroidismo che viene chiamato biochimico allorché i valori di TSH sono compresi tra il valore massimo di riferimento e 10 $\mu\text{U/ml}$. Invece l'ipotiroidismo è conclamato quando il valore del TSH è maggiore di 10 $\mu\text{U/ml}$ ed è presente un valore di FT4 ridotto ”.



Perché questa precisazione?

“ La distinzione tra ipotiroidismo conclamato e quello biochimico è necessaria per definire parametri di **prevalenza**. Infatti, oggi il dosaggio degli ormoni tiroidei è molto frequente, così come lo è il riscontro di alterazioni del valore del TSH. Questo ha portato a un aumento della prevalenza dell'ipotiroidismo biochimico. Quindi, se parliamo di ipotiroidismo biochimico, abbiamo percentuali di prevalenza nella popolazione che variano dal **4 al 10%**. Invece, quando invece parliamo di un ipotiroidismo conclamato la percentuale è notevolmente minore, **0,1-0,2%**. Una cosa importante da dire è che TSH è dosato ormai da anni con metodica ultra-sensibile. Il riscontro, quindi, di un valore alterato rispetto al parametro di riferimento significa la presenza di una patologia tiroidea. Però, i valori del TSH non sono stabili durante la vita. Lo sono nelle prime decadi, ma con l'avanzare dell'età aumentano, tant'è che fino alla terza decade i valori normali sono compresi, nella maggior parte dei casi, tra 2 e 3 $\mu\text{U/ml}$, mentre nelle decadi più avanzate abbiamo dei valori da considerare normali compresi tra 5 e 8 $\mu\text{U/ml}$. Questo vuol dire che quando io trovo in una persona anziana un valore di TSH di 7-8 $\mu\text{U/ml}$, devo usare cautela prima di fare diagnosi di ipotiroidismo. In generale, comunque, l'ipotiroidismo colpisce prevalentemente il **sexo femminile**, sia quello chirurgico che quello idiopatico, una differenza che si accentua con il passare dell'età. Per esempio, un momento scatenante di una condizione di ipotiroidismo può essere la **menopausa** ”.



Quali sono i principali segnali d'allarme cui prestare attenzione?

“ I sintomi dell'ipotiroidismo biochimico, ovvero quando riscontriamo valori di TSH fino a 10 $\mu\text{U/ml}$ insieme a valori normali degli ormoni tiroidei periferici FT3 e FT4, possono essere anche **completamente assenti**. Invece, nei casi di ipotiroidismo conclamato, si possono avvertire astenia, incremento ponderale moderato, cute pallida, rallentamento delle attività psico-motorie, riduzione dell'attenzione. Quando la riduzione dei valori degli ormoni tiroidei è molto elevata, il paziente può arrivare anche a una condizione di coma. Altri sintomi sono

sensazione di freddo, stitichezza, bradicardia, cute pallida, giallognola, secca e fredda, perdita di capelli, gonfiore facciale dovuto a ritenzione idrica. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di ipotiroidismo viene fatta proprio a seguito dell'**incremento ponderale**, in genere lieve, 2-3 Kg al massimo, legato all'accumulo di acqua ”.



Vi possono essere alterazioni biochimiche concomitanti?

“ In particolare, l'aumento del valore di **colesterolo e trigliceridi**, oppure, a causa dell'aumento della ritenzione idrica, ci può essere una riduzione dei valori di sodio nel sangue. Si può riscontrare anche anemia, perché il midollo ha un rallentamento della sua attività. Inoltre, l'ipotiroidismo autoimmune si può accompagnare ad altre malattie autoimmuni, in modo particolare all'anemia megaloblastica ”.



Qual è l'iter diagnostico?

“ Quando non vi è stata asportazione chirurgica della ghiandola, con FT4 basso e TSH alto si va alla ricerca della causa dell'ipotiroidismo con il dosaggio degli **anticorpi anti-tiroide**, in particolare gli anti-perossidasi. Se positivo, significa che siamo in presenza di tiroidite, una malattia autoimmune molto frequente, spesso ereditaria, per lo più asintomatica. Si può manifestare con un rigonfiamento del collo e si apprezza una ghiandola tiroidea aumentata di volume e di consistenza. La ghiandola tiroidea può anche comunque non essere apprezzata. Nel momento in cui ho una diagnosi di ipotiroidismo post-tiroiditico, sono autorizzato, anche se la



Renato Cozzi

Presidente Ame dallo scorso mese di ottobre. Endocrinologo, già Direttore del reparto di Endocrinologia dell'Ospedale di Niguarda di Milano, è un esperto soprattutto nel campo delle malattie ipofisarie e tiroidee

palpazione è negativa, a eseguire un'**ecografia tiroidea** che mi confermerà il dato della tiroidite cronica. Nei casi in cui ho la FT4 bassa e il TSH normale, non mi trovo di fronte a un ipotiroidismo primitivo, ma un ipotiroidismo secondario, ovvero alla possibile presenza di una patologia a carico del **sistema ipotalamo ipofisario**. Questo vuol dire richiedere una **risonanza della sella turcica** per escludere la presenza di un adenoma ipofisario o malattia simile. Nel momento in cui, però, ho un sospetto del genere, è necessario essere sicuri che il mio valore di FT4 sia basso e che il valore del TSH sia normale. Il dosaggio del TSH, infatti, è semplice, mentre quello del FT4 non viene eseguito in tutti i laboratori con il sistema di massima precisione, perché **procedura lunga e costosa**: prima di procedere con una risonanza, è opportuno avere la certezza che il dato di laboratorio sia affidabile. Da ricordare, infine, che ci sono farmaci come gli **antiepilettici** in grado di abbassare i valori di FT4 senza che questo significhi presenza di ipotiroidismo. Per cui i casi in cui il laboratorio dimostri un valore di TSH normale, FT4 ridotta e il paziente sta assumendo un farmaco antiepilettico, si devono escludere patologie a carico della tiroide ”.



Oggi, però, il dosaggio di FT4 non è prassi comune sul territorio nazionale...

“ Vero. Un dato molto importante da tenere presente, infatti, è che da qualche anno il sistema sanitario di molte regioni non contempla il **dosaggio della FT4** perché la richiesta di esami della funzione tiroidea è molto frequente. Nel momento in cui il TSH rappresenta un marker di alterazione tiroidea, il suo valore può suggerirci se proseguire o meno nelle indagini: se vi è variazione del TSH verso l'alto, questa è secondaria a una riduzione della funzione tiroidea; verso il basso, significa invece funzione tiroidea aumentata/ridotta. Quindi, a questo punto, il dosaggio del TSH come primo e unico esame di funzione tiroidea, da cui il nome di **TSH Reflex**, consente di avere apparecchi che vanno a misurare i valori degli ormoni tiroidei FT4 solo in presenza di valori alterati di TSH, risparmiando milioni di dosaggi ”.



Qual è l'approccio terapeutico, anche alla luce delle più recenti novità?

“ La terapia si basa sulla somministrazione dell'ormone tiroideo sintetico, la tiroxina. Sono disponibili oggi numerose formulazioni, con varie modalità di preparazione. In passato era disponibile solo la tiroxina solida in compres-

se, formulazione che richiede l'assunzione 30-60 minuti prima della colazione perché è necessario un pH gastrico acido per l'assorbimento ottimale. Negli ultimi anni si sono rese disponibili **formulazioni liquide, alcoliche e non alcoliche, solide/liquide**. Sono disponibili anche formulazioni intramuscolari o endovenose, non in commercio nel nostro Paese, utili nei casi di coma tiroideo, laddove la somministrazione di una dose elevata di tiroxina intramuscolare è molto efficace per far ripartire la normale funzione tiroidea ”.



Consigli per orientarsi con le varie formulazioni di tiroxina?

“ Quelle liquide possono essere assunte a ridosso della colazione e questo può essere un aspetto che ne favorisce l'uso. In generale, le varie formulazioni non sono uguali tra di loro. Ognuna ha una sua **cinetica di assorbimento** e quindi ogni brand ha il suo tipo particolare di tiroxina. Non è assodato, perciò, che il passaggio da una formulazione all'altra garantisca lo stesso risultato di soppressione dei valori del TSH. Si suggerisce, perciò, di proseguire con la medesima formulazione, quando efficace e ben tollerata, altrimenti bisogna andare a verificare i risultati con quella nuova. Questo vale in particolare quando si passa dall'originator al **farmaco equivalente**. L'obiettivo della terapia sostitutiva deve essere quello di riportare alla normalità i valori del TSH, gestendo i dosaggi del farmaco, anche in relazione al peso del soggetto, un'operazione oggi facilitata proprio dalla disponibilità di formulazioni con dosaggi diversi. Una volta deciso il farmaco da somministrare, bisogna verificarne l'efficacia con il dosaggio degli ormoni tiroidei, in modo particolare del TSH. Per cui, una volta che, in base a peso, altezza ed età del soggetto, si imposta un dosaggio, si fa un **controllo a 30-60 giorni per eventuali aggiustamenti**. Bisogna mantenere il TSH all'interno del valore di normalità, sempre tenendo conto dell'età. In particolare, negli anziani, se il valore del TSH è troppo basso, possono comparire tachicardia, fibrillazione atriale, peggioramento dell'osteoporosi nella donna. Al contrario, quando il valore è superiore al valore massimo di riferimento, questo significa una minore quantità di ormone tiroideo in circolo e quindi possibile ricomparsa del sintomo astenia ”.



Chi trattare? Esistono indicazioni specifiche?

“ Il paziente con ipotiroidismo biochimico non richiede trattamenti. Spesso, infatti, capita che in presenza di

astenia e TSH fuori scala ma inferiore a 10 $\mu\text{U/ml}$, si faccia diagnosi di ipotiroidismo, ma questi casi non vanno trattati. Oggi il dosaggio viene richiesto a molti giovani in caso di eccesso ponderale. Se i valori di TSH sono alterati verso l'alto, non c'è necessità di trattamento laddove il dosaggio degli anticorpi escluda un'eventuale tiroidite. Una volta che si è individuato il dosaggio di tiroxina in grado di riportare i valori di TSH alla norma, noi dobbiamo **distinguere** i casi in cui la malattia tiroidea è all'esordio, per cui sono necessari bassi dosaggi iniziali di terapia sostitutiva da incrementare nel tempo, da quelli in cui c'è stata tireoidectomia totale, che prevede dosaggio costante. Nei casi di cosiddetto ipotiroidismo instabile, laddove il TSH presenti valori discordanti alle diverse misurazioni, l'impiego delle soluzioni liquide garantisce un migliore controllo. C'è un'attenzione da porre quando si inizia il trattamento per l'ipotiroidismo marcato nel **paziente anziano**. In questi casi l'ipotiroidismo è espressione di una malattia presente da tempo, con un organismo che si è abituato a uno stato di metabolismo più lento. Bisogna, perciò, iniziare la terapia sostitutiva con gradualità: dose bassa iniziale e salire con gradualità ogni 3-7 giorni, proprio per evitare che la dose piena di terapia sostitutiva iniziata da subito determini sintomi da ipertiroidismo che possono scompensare un quadro clinico grave legato invece a un ipotiroidismo grave e di lunga durata ”.



Con quale frequenza è bene effettuare i controlli?

“ In un paziente ben gestito, con dosaggio di tiroxina generalmente costante, è sufficiente controllare il valore del TSH **una volta all'anno**. Può essere diverso nel giovane, quando è necessario mantenere un TSH compreso tra 2 e 4 $\mu\text{U/ml}$: qui si può fare un controllo ogni sei mesi. Ricordiamo che nell'anziano il valore può essere anche 5 $\mu\text{U/ml}$, senza che questo significhi cattivo controllo del l'ipotiroidismo ”.



Quali raccomandazioni si sente, infine, di suggerire ai colleghi generalisti sul territorio?

“ L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente che riempie gli ambulatori specialistici, anche ospedalieri. In questi casi è indispensabile la cooperazione con il medico di Medicina generale. Una volta che viene impostato il trattamento sostitutivo e questo raggiunge l'obiettivo terapeutico, nella stragrande maggioranza dei casi il do-

saggio della terapia non si modifica ed è **sufficiente fare un controllo una volta all'anno del TSH**, resistendo alle richieste del paziente a ripetere l'esame più volte. Nel momento in cui il valore del TSH è troppo soppresso, significa che la dose della terapia attiva in quel momento è eccessiva e va ridotta. Se il controllo successivo riporterà un valore normale, si proseguirà con il nuovo dosaggio. Nei casi in cui invece il valore del TSH dovesse risultare superiore a quello massimo di riferimento, sarà sufficiente aumentare la dose della terapia sostitutiva per riportare il parametro nella norma. Direi che questo è un punto basilare: una volta che il paziente viene inquadrato e viene stabilita la dose per il paziente con ipotiroidismo acquisito conclamato, poi questo può essere seguito tranquillamente dal medico di famiglia. Altro ruolo importante ricoperto dal medico generalista è quello di valutare, insieme al paziente, la **formulazione più adatta**, se in compresse o liquida: la varietà dei dosaggi oggi disponibile permette la migliore titolazione della dose per la terapia sostitutiva. Infine, l'**ecografia**: è indicata solo se si riscontrano anticorpi anti-perossidasi per avere conferma di tiroidite. Occhio, però, alla presenza di pseudo-noduli: prima di allarmare il paziente, accertarsi che ciò che viene descritto come nodulo non sia uno pseudo-nodulo che si normalizzerà con il ripristino di valori normali di TSH ”.

Associazione Medici Endocrinologi: l'identikit

L'AME (Associazione Medici Endocrinologi) nasce dall'esigenza di aggregare chi opera quotidianamente nel settore dell'endocrinologia clinica nel nostro paese e promuove iniziative mirate a una crescita costante della stessa avendo come principali obiettivi il miglioramento dell'assistenza e la difesa dell'endocrinologia quale disciplina. È una associazione no profit che ha lo **scopo** di:

- tutelare l'immagine professionale e l'identità operativa e culturale dell'endocrinologo;
- promuovere la cultura e l'aggiornamento in endocrinologia attraverso convegni e seminari eventualmente organizzati in collaborazione con altre associazioni mediche specialistiche;
- promuovere iniziative scientifiche e di coordinamento per il progresso nella ricerca endocrinologica;
- privilegiare gli aspetti clinici dell'endocrinologia con il contributo di chi opera in questa specialità medica;
- curare i rapporti sia con il territorio che con l'università.

Nell'ambito della formazione e dell'aggiornamento, l'AME promuove e organizza periodici incontri, corsi e giornate di studio specificamente rivolti agli aspetti clinico-pratici. Particolare attenzione viene posta a rendere disponibili linee-guida, banche-dati e strumenti conoscitivi per la gestione dell'attività clinica e della ricerca applicata. Possono aderire all'AME tutti i medici che operano nel campo della Endocrinologia Clinica in Italia.
Info: www.associazionemediciendocrinologi.it/



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia