

Disfunzioni tiroidee subcliniche

Ipotiroidismo e ipertiroidismo subclinico sono patologie che richiedono un'attenta valutazione per evitare disagi al paziente conseguenti all'evoluzione di queste tireopatie verso forme conclamate

Le disfunzioni tiroidee rappresentano patologie di comune riscontro nella pratica clinica del Mmg, in particolare ipotiroidismo e ipertiroidismo subclinico, patologie che hanno modalità di esordio subdole, che possono indurre il paziente a sottovalutare la sintomatologia (spesso aspecifica) e a fuorviare il medico nella formulazione della diagnosi precoce.

È opportuno che il Mmg sappia ben inquadrare tali problematiche al fine di garantire una rapida soluzione per evitare le eventuali complicanze e gli inevitabili disagi al paziente conseguenti all'evoluzione di tali tireopatie verso forme conclamate.

■ Nell'ambito delle disfunzioni tiroidee l'ipotiroidismo è una condizione molto diffusa, soprattutto nella sua forma definita subclinica: la prevalenza varia nelle diverse casistiche fra il 4% e l'8.5% nella popolazione generale, valore che aumenta a più del 10% nella popolazione con età >60 anni, raggiungendo fino al 20% delle donne in età post-menopausale avanzata (*Am Fam Physician* 2005; 72: 1517-24).

Con il termine di ipotiroidismo subclinico si intende la presenza di livelli anomali di TSH (range di normalità 0.45-4.50 mU/L) compresi tra 4.5 e 10 mU/L e in presenza di livelli normali di tiroxina libera (T3) e triiodotironina libera (T4) in genere nell'ambito basso della normalità.

■ L'ipertiroidismo subclinico ha una prevalenza decisamente inferiore (0.5-1%), con una spiccata predilezione per il sesso femminile. L'identificazione di livelli di TSH

<0.45 mU/L in presenza di livelli normali o più spesso nel range borderline alto di FT3 e FT4 deve indurre al sospetto di ipertiroidismo subclinico.

Fattori di rischio e cause

Fattori predisponenti che possono determinare un maggiore rischio di comparsa di una tireopatia sono una storia familiare e personale di malattie tiroidee, una storia pregressa di patologie autoimmuni, precedenti trattamenti radianti alla testa, al collo o al torace, riscontro di anticorpi antitiroidei ed età avanzata.

■ Tra le molteplici cause che determinano l'ipotiroidismo subclinico, la più frequente risulta la tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto) associata a un incremento dei titoli anticorpali antitiroidei. Degno di nota è l'ipotiroidismo secondario idiopatico o congenito da disordini ipofisari o ipotalamici iniziali, deficit di iodio, cause endogene (iodio e litio), trattamento della malattia di Graves, ecc.

■ Una iniziale malattia di Graves rappresenta nella maggior parte dei casi la causa più frequente di ipertiroidismo subclinico, più raramente ci troviamo di fronte a un esordio di gozzo tossico multinodulare di noduli autonomi iperfunzionanti o ad ingestione volontaria o accidentale di ormone tiroideo esogeno (tireotossicosi factitia). Altre cause più rare sono l'ipertiroidismo da inappropriata secrezione di TSH ovvero da adenomi ipofisari TSH-secernenti e quello derivante da somministrazione di farmaci (amiodarone, dopamina, ecc).

Quadri clinici

■ Il tasso di progressione della malattia verso l'ipotiroidismo secondario conclamato sembra essere del 5% all'anno, per cui si ritiene che in molti pazienti la forma subclinica sia stabile nel tempo. Di contro vi sono evidenze che un certo numero di pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto possano progredire rapidamente verso l'ipotiroidismo conclamato.

In sostanza possiamo dire che, in termini di progressione, valori di TSH >4.5 mU/L sono indicativi di evoluzione e pertanto dovrebbero essere rivalutati nel tempo.

Il termine subclinico non esclude del tutto la presenza dei segni clinici tipici dell'ipotiroidismo manifesto. Il paziente in realtà può sottovalutare i sintomi, comunque aspecifici e con esordio che può essere lento e insidioso. Un'astenia marcata, la pelle secca, l'intolleranza al freddo sono segni caratteristici piuttosto comuni nell'ipotiroidismo subclinico, ma vi possono essere anche altre manifestazioni tipiche della forma conclamata, se pur in forma attenuata (rigonfiamento periorbitale con ptosi palpebrale, macroglossia, stipsi e a volte ipoacusia).

Da segnalare che uno stato di ipotiroidismo subclinico potrebbe essere alla base o aggravare uno stato depressivo, soprattutto nel soggetto anziano (*Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44: 21-8).

Il profilo metabolico può essere caratterizzato da ipetrigliceridemia e ipercolesterolemia con riduzione delle LDL e quindi l'ipotiroidismo subclinico potrebbe essere associato ad un eventuale in-

cremento delle malattie cardiovascolari (*Stroke* 2005; 36: 2302-10). Inoltre, secondo un recente studio (*J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3006-12), in pazienti con ipotiroidismo subclinico si osservano alterazioni nella formazione dei legami fra le piastrine, con alterazioni della coagulazione e un aumento del rischio di emorragia.

■ La progressione dell'ipotiroidismo subclinico verso la forma conclamata è rara. Si associa frequentemente a disturbi della frequenza cardiaca e/o del ritmo come palpitazioni e soprattutto fibrillazione atriale qualsiasi sia la sua eziologia e soprattutto se il paziente presenta una tireopatia, riduzione della densità minerale ossea e disfunzioni cardiache di vario tipo, nonché sintomi neuropsichici come insonnia e nervosismo.

■ Diagnosi

■ L'identificazione dell'ipotiroidismo subclinico è alquanto semplice poiché possiamo avvalerci della misurazione dei livelli sierici di TSH, indagine considerata affidabile per la sua elevata sensibilità e specificità. Quando valori di TSH > 4.5 mU/L fino a 10 mU/L si associano a livelli sierici di FT3 e FT4 normali (in genere nell'ambito basso della normalità) siamo in presenza di un ipotiroidismo subclinico, mentre se i valori di TSH sono >10 mU/L si tratta di ipotiroidismo conclamato.

Il dosaggio di TSH deve essere ripetuto entro 1-3 mesi e se il secondo test conferma la diagnosi bisogna anamnesticamente risalire a precedenti esposizioni a radioiodio o interventi parziali o totali di tiroidectomia o all'eventuale presenza di disfunzioni tiroidee familiari. Bisognerebbe inoltre ricercare i segni e i sintomi di ipotiroidismo e di eventuale dislipidemia e dosare la presenza di eventuali anticorpi antitireoperossidasi (Ab TPO) e anticorpi antitireoglobulina (Ab TG), la cui presenza sembra essere utile a fini prognostici.

■ La rilevazione di livelli sierici di TSH <0.45 mU/L con livelli di FT3 e FT4 nei limiti di normalità o più spesso nel range borderline alto deve far sorgere il dubbio di un ipertiroidismo subclinico.

Si richiede un'attenzione particolare in presenza di un TSH basso con valori di FT3 e FT4 nei limiti, ma nel range basso dell'intervallo di normalità, perché potrebbe trattarsi di un ipertiroidismo centrale o secondario. Anche in questo caso è necessario effettuare un test di conferma e successivamente un'accurata indagine clinico-anamnestica per individuare l'eziologia.

■ Strategie terapeutiche

■ Di fronte a pazienti asintomatici con l'unico riscontro di livelli elevati di TSH vi sono diverse possibilità:

- se il TSH sale oltre 10 mU/L è piuttosto ragionevole trattare il paziente con levotiroxina;
- se il TSH è compreso tra 4.5 mU/L e 10 mU/L ma sono presenti sintomi clinici di ipotiroidismo si può tentare un approccio ex adjuvantibus cercando di migliorare la sintomatologia;
- in presenza di casi meno accentuati non sintomatici con TSH compreso tra 4.5 mU/L e 10 mU/L è opportuno avere una strategia attendistica, tenendo sotto costante controllo i livelli di TSH senza intervenire con la terapia.

È probabile che il trattamento sostitutivo possa essere di maggiore giovamento per quei pazienti con TSH tra 4.5 mU/L e 10 mU/L, ma con valori di FT4 ematici bassi o che divengono tali nel corso del follow-up visto che il tasso di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato è del 5%.

Se si è di fronte a pazienti già catalogati come ipotiroidici che giungono a osservazione per TSH compreso tra 4.5 mU/L e 10 mU/L occorre aumentare il dosaggio di levotiroxina fino a riportare il TSH

<4.5 mU/L raggiungendo il target di 2.5 mU/L.

I casi con ipotiroidismo subclinico dovrebbero iniziare con dosi di levotiroxina non inferiori a 25-50 mcg/die, da mantenere costanti per sei-otto settimane fino alla successiva misurazione del TSH. Una volta stabilito il corretto dosaggio si può diminuire la frequenza del follow-up. È buona regola comunque, partendo dai dosaggi accennati, aumentare progressivamente di 25-50 mcg/die ogni 6-8 settimane fino ad arrivare, in caso di ipotiroidismo conclamato, a 75-125 mcg/die. Negli anziani è preferibile iniziare a dosi minori da incrementare in maniera graduale onde evitare disturbi cardiologici, mentre nei giovani il trattamento si può impostare a dosi piene. Nelle donne in gravidanza è richiesto un incremento del dosaggio per un aumentato fabbisogno di tiroxina.

■ Nei pazienti con ipertiroidismo subclinico associato a reazioni avverse cardiache, quindi con aritmie in atto (fibrillazione atriale), è opportuno un trattamento con metimazolo 20 mg/die a prescindere dall'entità di riduzione del TSH; si ottiene così una significativa riduzione della frequenza cardiaca, del numero totale dei battiti, del numero dei battiti prematuri atriali e ventricolari e un miglioramento degli indici ecocardiografici. Il precoce trattamento con farmaci antitiroidei può prevenire la progressione della malattia cardiaca; analogamente bisogna trattare i pazienti con ipertiroidismo subclinico e aritmia pregressa o a rischio di aritmia solo in presenza di TSH <0.1 mU/L.

In sintesi nel follow-up dei pazienti con ipertiroidismo subclinico senza terapia è opportuno il controllo periodico di FT4 e TSH per possibile evoluzione verso la forma conclamata almeno 6 mesi dal primo controllo, poi a scadenza annuale in caso di stazionarietà e a controlli biennali in situazioni consolidate e asintomatiche.