

## Gestione della tiroidite cronica autoimmune in medicina generale

*Nella pratica quotidiana il medico di medicina generale riscontra frequentemente patologie tiroidee autoimmuni (soprattutto nel sesso femminile e spesso in forma asintomatica) fra le quali la tiroidite cronica autoimmune è di gran lunga la più rappresentata. È una patologia che può essere gestita nella maggior parte dei casi dal medico di medicina generale senza ricorrere ad indagini sofisticate, invasive e costose. La consulenza specialistica è invece necessaria in situazioni ben codificabili e una corretta comunicazione fra Mmg e specialista è fondamentale per ottimizarne qualità ed efficacia.*

*L'articolo che segue, frutto della collaborazione tra Mmg e specialista, ha l'obiettivo di inquadrare la metodica di gestione pratica della tiroidite autoimmune e le criticità che richiedono il ricorso allo specialista.*

La tiroidite cronica autoimmune si caratterizza per una cronica infiltrazione linfocitaria, che porta spesso a una progressiva e irreversibile ipofunzione della tiroide. È la più frequente delle patologie tiroidee ed è la causa più frequente di ipotiroidismo nelle aree del mondo con un sufficiente apporto di iodio, mentre è relativamente rara nelle aree iodio-carenti. L'incidenza è di 3.5 casi per 1.000 abitanti l'anno nelle donne e di 0.8 casi per 1.000 abitanti l'anno negli uomini.

L'incremento diagnostico osservato negli ultimi anni è in buona parte dovuto all'applicazione su larga scala di indagini ad elevata sensibilità (ecografia tiroidea, dosaggio del TSH e degli anticorpi anti-TPO). L'approccio clinico a questi rilievi diagnostici incidentali, ma anche al trattamento delle forme clinicamente confermate, non è del tutto omogeneo e ciò può determinare problemi comunicativi fra Mmg e colleghi specialisti (endocrinologi, ecografisti, ginecologi, internisti) e creare una - ingiustificata - percezione di gravità da parte del paziente.

Su queste basi, partendo dalle domande che il Mmg si pone spesso in ambulatorio, intendiamo illustrare un approccio razionale alla diagnosi e alla terapia della tiroidite cronica autoimmune, identificare le situazioni che

La diversità tra medicina generale e specialistica può essere fattore di arricchimento della pratica medica, se a prevalere è il momento dialogico, all'insegna della complementarità, focalizzata sulle esigenze concrete che la gestione di una problematica fa emergere nella quotidianità. M.D. propone, di volta in volta, un confronto tra le due discipline, fatto di domande precise e di risposte condivise.

Medicina Generale a cura di:	Specialistica a cura di:
<b>Luca Serra</b> Medico di medicina generale Verbania, AIMEF	<b>Luca Giovanella</b> Medicina Nucleare e Centro Malattie Tiroidee, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (CH) Istituto di Medicina Nucleare Università di Zurigo (CH)

possono e devono essere gestite e risolte nel setting della medicina generale ed evidenziare quelle nelle quali la consulenza specialistica è necessaria.

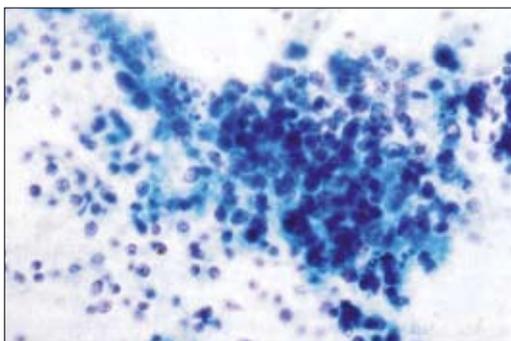


### Qual è il meccanismo patogenetico della tiroidite autoimmune?

Alla base della patologia vi è un processo infiammatorio autoimmune che porta alla distruzione dei follicoli. Sia l'immunità cellulo-mediata sia anticorpo-mediata sono chiamate in causa nella patogenesi della malattia. Il processo infiammatorio e l'infiltrazione linfocitaria determinano una riduzione della sintesi degli ormoni tiroidei, tramite la distruzione apoptotica delle cellule tiroidee. Si determina così una riduzione della capacità di organificare lo iodio intratiroideo e un rilascio di iodio-proteine (tireoglobulina) da parte dei tireociti lisati. Il meccanismo umorale, invece sembra avere un ruolo di secondo piano. Infatti, gli anticorpi anti-TPO sembrano incapaci di produrre un danno al tireocita "in vivo" (come confermato dal fatto che non provocano alcun danno alla tiroide fetale quando passano la placenta dalla madre al feto) e rappresentano quindi un epifenomeno della malattia.

Il quadro istologico può variare in base all'estensione e all'entità del processo infiammatorio, ma è sostanzialmente caratterizzato da un diffuso infiltrato linfocitario (figura 1), che in alcuni casi può formare dei tipici follicoli linfoidi, con tanto di centro germinale. Il grado di infiltrazione linfocita-

Figura 1

**Esame citologico su agoaspirato tiroideo:  
diffusa infiltrazione linfocitaria (AIT)**

ria correla con il livello di anticorpi circolanti. La colloide è spesso sparsa. Si osserva tra l'altro fibrosi, soprattutto nelle tiroiditi di vecchia data, e obliterazione dei follicoli tiroidei.

**Quali sono i fattori di rischio per la tiroidite  
cronica autoimmune?**

Esistono fattori di rischio di diverso tipo.

**> Genetici**

È dimostrata un'associazione significativa tra la tiroidite di Hashimoto e alcuni antigeni di istocompatibilità (HLA-DR, HLA-DR5 e alcuni alleli di DQ). Probabilmente, però, alla base dello sviluppo della tiroidite autoimmune vi è una suscettibilità poligenica in cui si possono chiamare in causa anche geni non HLA-correlati (polimorfismi del gene CTLA-4).

**> Età e sesso**

La prevalenza della patologia tende ad aumentare con l'età ed è nettamente maggiore nel sesso femminile.

**> Iodio e sostanze contenenti iodio**

Hanno la capacità di fare precipitare un processo autoimmune nei soggetti predisposti. Il meccanismo di questo fenomeno non è ancora molto chiaro, ma un aumentato grado di iodazione della tireoglobulina aumenta la sua antigenicità e molti peptidi responsabili della risposta immune linfocitaria sono molto più antigenici nella forma iodata.

**> Citochine**

Il trattamento con interleuchina-2 (IL-2) o interferone può precipitare la comparsa della patologia autoimmune, soprattutto in soggetti predisposti.

**Quando deve essere sospettata una tiroidite  
cronica autoimmune?**

La storia naturale della tiroidite cronica è caratterizzata da una lenta progressione verso l'ipotiroidismo clinico. La tiroidite cronica autoimmune può anche determinare un aumento delle dimensioni ghiandolari (non necessariamente associato a ipotiroidismo): in questi casi la tiroide è apprezzabile alla palpazione e presenta un caratteristico aumento della consistenza parenchimale.

Complessivamente, i pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune in fase iniziale sono spesso del tutto asintomatici (se si esclude la presenza di un lieve gozzo in alcuni casi).

Nel paziente affetto da lungo tempo da tiroidite cronica, invece, i disturbi clinici avvertiti sono quelli tipici dell'ipotiroidismo.

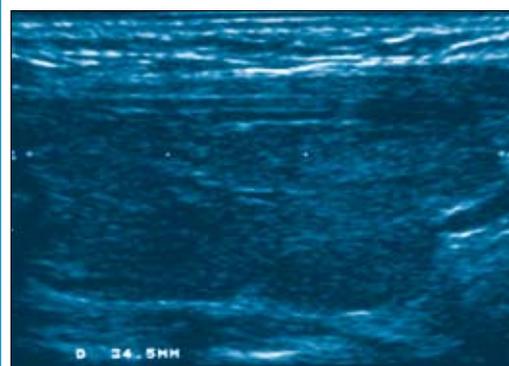
Pertanto la tiroidite cronica deve essere sospettata in tutti i casi di ipotiroidismo, dopo avere escluso le forme iatrogene (pregressa tiroidectomia, pregressa radioiodioterapia) o congenite; nei casi di ipertrofia tiroidea o di aumento della consistenza ghiandolare alla palpazione e nel caso di riscontro ecografico di ipoecogenicità del parenchima tiroideo.

**Quali sono i criteri diagnostici?**

La diagnosi si basa su dati di laboratorio che evidenziano:

- presenza di elevati valori di anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO);
- riscontro obiettivo di aumentata consistenza ghiandolare;
- rilievo ecografico di pattern ecografico ipoecogeno (figura 2).

Figura 2

**Ecografia tiroidea: ipoecogenità  
parenchimale diffusa**

La funzionalità tiroidea può essere estremamente variabile in base allo stadio della malattia (normale funzione tiroidea, ipotiroidismo subclinico, ipotiroidismo clinico, ipertiroidismo transitorio). L'assenza degli AbTPO è una evenienza rara (5%), ma non esclude la diagnosi in presenza dei tipici rilievi obiettivi ed ecografici.

L'agoaspirato non è generalmente necessario, ma può essere utile soprattutto nella valutazione di coesistenti alterazioni nodulari (diagnosi differenziale con le neoplasie della tiroide e i linfomi tiroidei, la cui incidenza è maggiore nei pazienti affetti da tiroidite cronica).

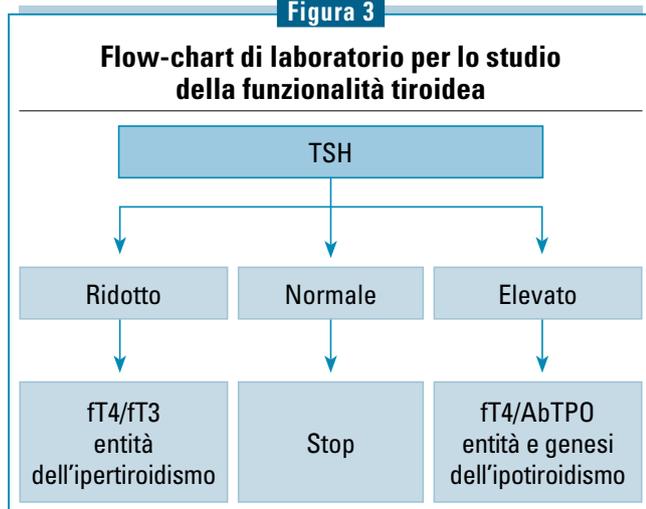
È importante ricordare, tuttavia, che sono frequenti alterazioni tiroiditiche "pseudonodulari", che non devono essere confuse con alterazioni nodulari *sensu strictu*.

L'indicazione all'agoaspirato e all'esame citologico in un caso di tiroidite "nodulare" rappresenta quindi una competenza specialistica.

### ? Quali esami di laboratorio vanno richiesti per valutare la funzione tiroidea?

Il dosaggio del TSH con metodo ad elevata sensibilità (oggi effettuato di routine nei laboratori clinici) consente di diagnosticare/escludere l'iperfunzione e l'ipofunzione tiroidea. Pertanto il TSH dovrebbe essere richiesto come test iniziale: se normale non è necessario aggiungere altre indagini di laboratorio. Il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi può essere utile in caso di aumento del TSH (dosando solo fT4) o in caso di diminuzione del TSH (dosando fT4+fT3) (figura 3).

Figura 3



### ? È corretto richiedere gli AbTPO in pazienti con TSH normale?

In linea di massima no, a meno che non siano presenti segni obiettivi (tiroide palpabile, di consistenza aumentata) o ecografici (pattern ipoecogeno) evocativi di tiroidite cronica autoimmune. Inoltre, può essere utile richiedere gli AbTPO in donne affette da patologie autoimmuni non-tiroidee o con familiarità per tireopatie autoimmuni prima di una gravidanza e in soggetti candidati a terapie potenzialmente dannose per la tiroide (amiodarone, litio, interferone, interleuchina-2).

### ? È utile il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-recettore del TSH?

Classicamente gli autoanticorpi che si riscontrano nella tiroidite cronica sono quelli anti-tireoperossidasi (AbTPO) (95%). Gli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) risultano positivi nel 50-60% dei casi e sono molto meno specifici degli AbTPO: pertanto il dosaggio degli AbTg non deve essere richiesto per la diagnosi della tiroidite cronica autoimmune.

Occasionalmente anticorpi anti-recettore del TSH ad attività bloccante possono partecipare alle genesi dell'ipotiroidismo, particolarmente nella variante atrofica della tiroidite (detta mixedema idiopatico o morbo di Gull). Anticorpi anti-recettore del TSH ad attività stimolante possono invece determinare il transitorio ipertiroidismo che raramente viene riscontrato in pazienti affetti da tiroidite cronica.

Al di fuori di quest'ultima evenienza gli anticorpi anti-recettore del TSH non hanno, in genere, indicazioni nella tiroidite cronica autoimmune.

### ? Come differenziare l'ipertiroidismo della tiroidite autoimmune dal morbo di Basedow? È comunque necessaria una terapia tireostatica?

Esistono due forme di ipertiroidismo correlato alla tiroidite cronica: la forma distruttiva è correlata a fenomeni citolitici sovrapposti all'infiammazione cronica ed è solitamente autolimitante.

In altri casi non si osservano fenomeni distruttivi, ma anzi la ghiandola è realmente iperattiva e spesso si riscontrano anticorpi anti-recettore circolanti (a concentrazioni mediamente più basse rispetto al morbo di Basedow).

In generale, in entrambi i casi, la sintomatologia ipertiroidea è modesta e i livelli di fT3 e fT4 sono solo lievemente-moderatamente elevati e non è presente oftalmopatia. L'incremento del volume ghiandolare è generalmente maggiore nel morbo di Basedow rispetto alla tiroidite cronica, mentre il pattern ipoecogeno disomogeneo rilevati ecograficamente è comune alla tiroidite cronica e al morbo di Basedow.

L'esame dirimente in questi casi è la scintigrafia tiroidea con  $^{99m}\text{Tc}$ -pertecnato integrata dalla quantificazione della captazione (TcTU) (figura 4).

Infatti, un TcTU  $<2\%$  identifica con accuratezza pressoché assoluta una forma tiroiditica ed esclude il morbo di Basedow.

È importante sottolineare che in questo caso l'ipertiroidismo della tiroidite cronica regredisce spontaneamente nell'arco di 1-3 mesi e non vi è necessità di una terapia tireostatica. Un trattamento sintomatico (per esempio betabloccanti, benzodiazepine) può essere utile, specialmente in pazienti a rischio cardiovascolare.

**Per quale motivo negli ultimi anni si osserva un notevole aumento dell'incidenza della tiroidite cronica?**



L'ampia disponibilità e il continuo miglioramento della sensibilità delle indagini

diagnostiche comporta l'identificazione di molti casi asintomatici e subclinici. Infatti, il dosaggio degli AbTPO consente di identificare la malattia anche in pazienti eutiroidi e l'ecografia può evidenziare un pattern tiroiditico in pazienti asintomatici che eseguono l'indagine per altri motivi. Ciò premesso le malattie autoimmuni sembrano complessivamente in aumento e, nel caso specifico delle tireopatie autoimmuni, alcuni fattori ambientali hanno un'influenza dimostrata.

In particolare, l'aumento dell'apporto iodico alimentare (fondamentale nella prevenzione del gozzo endemico) è associato a un aumento dell'autoimmunità tiroidea. In tutti i Paesi che hanno introdotto la iodazione del sale si è osservato un significativo aumento della malattia autoimmune tiroidea: ciò deve essere naturalmente rapportato agli enormi danni prodotti dalla carenza iodica.

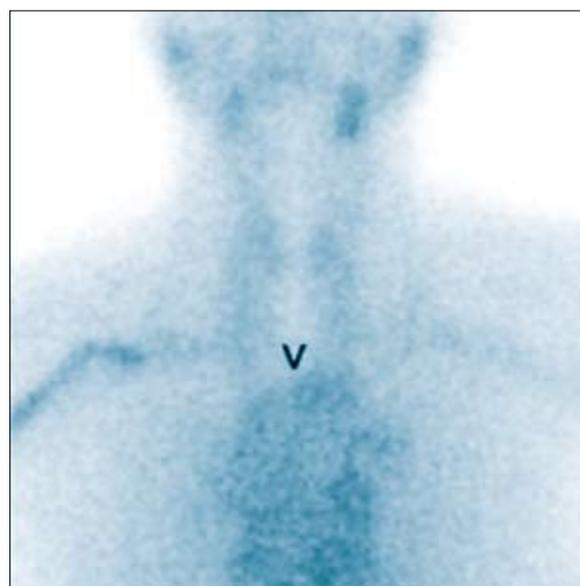
Tuttavia, queste evidenze hanno suggerito alle autorità sanitarie internazionali un maggiore controllo delle strategie di iodazione; nella pratica clinica sarebbe utile ricordare ai pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune di evitare l'esposizione alle sostanze iodate (molto frequentemente utilizzate, per esempio, nei prodotti erboristici e fitoterapici e nei prodotti a presunta attività "dimagrante").

**Figura 4**

**Immagine di scintigrafia tiroidea**



Tiroidite autoimmune iperfunzionante, TcTU 1.1%



Hashitoxicosis, TcTU 0.2%



### Quando e come utilizzare una terapia sostitutiva?

In molti casi non è richiesto alcun trattamento, perché le dimensioni tiroidee sono diminuite o conservate e il paziente è spesso asintomatico, con livelli di TSH nel range di norma. Il trattamento sostitutivo con levotiroxina è obbligatorio quando:

- viene riscontrato ipotiroidismo franco;
- in caso di ipotiroidismo subclinico con TSH >10 U/l;
- nelle donne che stanno per iniziare una gravidanza o nei bambini.

Il trattamento sostitutivo con levotiroxina è consigliato, invece, in soggetti con TSH di 4-10 U/l se hanno gozzo o disturbi clinici riferibili all'ipotiroidismo (astenia, obesità, dislipidemia), perché diversi parametri clinici (performance mentale, contrattilità cardiaca, assetto lipidico) possono migliorare in corso di terapia (anche se i risultati di studi differenti non sono univoci).

La terapia non è invece obbligatoria negli altri casi con TSH normale o TSH appena al di sopra della norma.

#### ► Obiettivi del trattamento

Il trattamento deve mirare a riportare il TSH a valori compresi fra 1 e 2 U/l. Il primo controllo va effettuato dopo 2-3 mesi dall'inizio della terapia (associando anche il dosaggio di fT4); una volta raggiunto il compenso terapeutico è sufficiente monitorare il TSH ogni 12 mesi.

Durante la terapia nel 50-90% dei casi vi è una riduzione del volume e della consistenza del gozzo, sia per la normalizzazione del TSH sia per la riduzione dell'infiltrazione linfocitaria. Il trattamento con levotiroxina è consigliato, quindi, nel caso di gozzo che comprime le strutture adiacenti. Questo trattamento è efficace se il gozzo è di recente riscontro, mentre potrebbe dare scarsi risultati in un gozzo di vecchia data in cui si è già instaurato un certo grado di fibrosi irreversibile.

Si assiste, solitamente, anche a una riduzione del titolo anticorpale: è importante tuttavia sottolineare che le variazioni degli Ab-TPO non hanno alcun valore clinico e che tale dosaggio non deve essere richiesto nel follow-up dei pazienti.

Infine, sebbene si tratti di una patologia autoimmune, il trattamento steroideo è sconsigliato per via degli effetti collaterali e in quanto non associato a un reale vantaggio terapeutico. Il trattamento chirurgico, invece, va intrapreso quando i sintomi compres-

sivi permangono nonostante la terapia sostitutiva con LT4 o quando vi è il sospetto di neoplasia.



### Quando è utile la consulenza specialistica?

Esistono situazioni nelle quali la consulenza specialistica è decisamente consigliabile:

1. pazienti con sintomi da ipotiroidismo e TSH normale (specialmente se con fT4 ridotta o nell'ambito normale-basso del range di riferimento);
2. pazienti con TSH e fT4 elevati (non in terapia con tiroxina);
3. pazienti con AIT (*AM-induced thyrotoxicosis*) e noduli clinicamente o ecograficamente sospetti, per valutare opportunità di accertamento citologico o chirurgico;
4. pazienti che non normalizzano il TSH nonostante una adeguata terapia sostitutiva;
5. pazienti che sviluppano noduli o aumento delle dimensioni tiroidee in corso di terapia sostitutiva;
6. pazienti con AIT e ipotiroidismo con patologie cardiovascolari coesistenti.

### BIBLIOGRAFIA

- Carr D, McLeod DT, Parry G et al. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol* 1988; 28:325-33.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
- Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1714-20.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
- UK Guidelines for the use of thyroid function tests. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation ([www.acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf](http://www.acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf)).
- Villar HC, Saconato H, Valente O. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003419.
- Walsh JP, Ward LC, Burke V et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2624-30.