



Corso di aggiornamento nazionale SIEDP

Coordinatore del Corso
Dr. Mauro Puccio

Rimini
10 - 12 Maggio 2007
Hotel Continental e del Congressi
Viale Venezia 48

L'Ipotiroidismo Subclinico

Graziano Cesaretti

Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Definizione

Un insieme di condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH aumentati, in presenza di normali valori di ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica *apparentemente* assente.

Altre terminologie impiegate:

- Ipotiroidismo compensato
- Ipotiroidismo latente
- Ipotiroidismo minimamente sintomatico
- Ipotiroidismo preclinico
- Ipotiroidismo biochimico
- Sindrome di limitata riserva tiroidea

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Cause

Tireo-privo

- Tiroidite autoimmune giovanile
- Disgenesia tiroidea
- Tiroiditi subacute
- Ipotiroidismo primitivo idiopatico
- Ipotiroidismo post-ablazione
- Malattie infiltrative
- Tiroiditi post-partum e silente

Da alterazione della ormonisintesi (con gozzo)

- Disormonogenesi
- Deficit di Iodio
- Agenti anti-tiroidei
 - Farmaci
 - Iodio
 - Sostanze alimentari

Da cause periferiche (?)

- Difetto delle proteine leganti
- Resistenza periferica all'azione degli ormoni
- Sindrome da bassa T₃
- Alterazione del tireo-recettore

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Epidemiologia

Più frequente nel sesso femminile e nelle zone a carenza iodica.

Prevalenza:

- Nella popolazione generale: 4-10% (più frequente in gravidanza)
- Nella popolazione anziana: 7-26%
- Nella popolazione pediatrica: ____?? [più frequente in età neonatale (ad esempio: ipertireotropinemia transitoria) e negli SGA]

Da rilevare che nell'adulto:

- Il 50-80% dei soggetti presenta positività per gli anticorpi anti-tireoperossidasi;
- Il gozzo ha una incidenza due volte superiore rispetto alla media della popolazione.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Soggetti a "rischio" in età pediatrica:

Con malattie autoimmuni:

- Diabete mellito tipo 1
- Malattia celiaca
- Poliendocrinopatie
- Malattie non organo-specifiche

Con predisposizione genetica:

- Sindrome di Turner
- Sindrome di Down
- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome di Williams

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

Condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH superiori alla norma in presenza di normali ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica *apparentemente* assente.

1° Problema (immediato): il laboratorio:

Quando sono normali (o elevati) i livelli di TSH?

Risposta (classica): quando supera di almeno **2 DS** il valore medio di riferimento oppure il **97°** percentile

Messaggio. Nell'eseguire i confronti tra metodiche e laboratori diversi: esprimere sempre il valore del TSH in **N**, ottenuto dal rapporto tra il valore in esame ed il limite superiore di normalità.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

“Nuovi” limiti di normalità del TSH

Comunque, l'impiego, ormai quasi ubiquitario, di metodiche di dosaggio ultrasensibile, permette di uniformare i vari laboratori e potrebbe consentire di riferirsi ad un valore fisso di TSH.

Volzke H *et al.* hanno studiato 4298 casi (da 20 a 79 anni), in assenza di alterazioni ecografiche tiroidee e in zone a sufficiente apporto iodico, definendo come normali i valori del TSH compresi tra 0,25 a 2,12 $\mu\text{U/ml}$.

[Reference intervals of serum thyroid function tests. *Thyroid*. 2005; 15: 279-85]

Analogamente: Baskin *et al.*, 2002, Stathatos and Wartofsky, 2002; Lee, 2003; Haugen, 2003; Stephens, 2004.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

“Mantenimento” dei limiti “classici” di normalità del TSH

The thyrotropin reference range should remain unchanged
Surks *et al.*; JCEM 2005. → Limite superiore: 4,2 $\mu\text{U/ml}$

Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?
Brabant *et al.*; EJE 2006. → Limite superiore: 4 $\mu\text{U/ml}$

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

Valori normali

TSH (mIU/L) 0,30-3,63 0,40-3,77

New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid

Whole Group (n=870) Constraint Group (n=453)

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

2° Problema: la persistenza/transitorietà

Fase iniziale di un quadro clinico che può evolvere verso l'insufficienza tiroidea vera e propria.

3-18% dei casi/anno

Forma transitoria

Ricercarne sempre le cause e ripetere sempre il prelievo con FT₄ per conferma 2-12 settimane dopo!

Se il TSH risulta normale, è opportuno monitorare ogni 6-12 mesi per parecchi anni (Col *et al.*, 2004)

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

Cause di forme transitorie

- Tiroiditi subacute
- Tiroiditi autoimmuni giovanili (?)
- Malattie non tiroidee
- Stress fisici
- Obesità
- Sleep-deprivation
- Effetto Wolf-Chaikoff

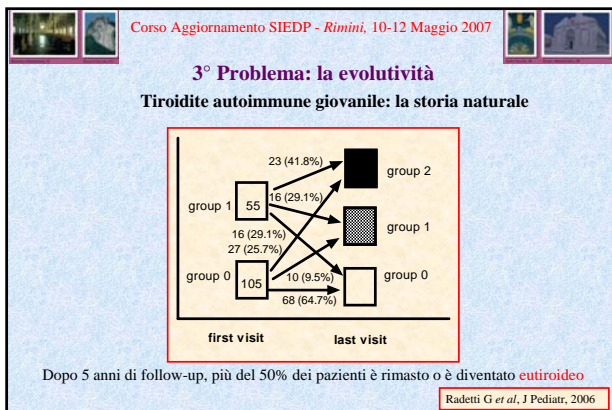
Attenzione alle forme apparentemente transitorie:

Ipertireotropinemia transitoria allo screening neonatale (Calaciura F. *et al.*, 2002)

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Attenzione alle forme transitorie da farmaci:

- Farmaci: Fenilbutazone, furosemide, litio, interferone
- Iodio: Farmaci, mezzi di contrasto, alimenti
- Dopamino-antagonisti: Metoclopramide, domperidone



Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Score ecografico proposto

Volume (score 0-5):
 0: da -2 a +1 DS
 1: da +1 a +2 DS
 2: da +2 a +3 DS
 3: da +3 a +5 DS o <-2 DS
 4: da +5 a +10 DS
 5: > +10 DS

Ecostruttura (score 0-5):
 0: normale;
 1: ipoecogenicità parcellare lieve
 2: ipoecogenicità parcellare severa
 3: ipoecogenicità diffusa lieve
 4: ipoecogenicità diffusa severa
 5: "near"-aneecogenicità

Margini (score 0-2):
 0: normali
 1: lievemente arrotondati
 2: nettamente arrotondati

Ipercogenicità (score 0-2):
 0: assenti
 1: alcune
 2: numerose

Horm Res, 2003

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ultrasonographic evaluation in Autoimmune Juvenile Thyroiditis

Choosing the score-value of 7 as a cut-off to indicate the evolution to a value of TSH > 8 μ U/ml, the ultrasonographic evaluation showed the following results:

	US score <7	US score >7
TSH < 8 μ U/ml	17	3
TSH > 8 μ U/ml	2	23

Statistical evaluation

- Sensitivity 92%
- Specificity 85%
- Diagnostic accuracy 88.9%
- Positive predictive value 88.5%
- Negative predictive value 89.5%

Cesaretti G & Saggese G, 2003

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Perché trattare un ipotiroidismo subclinico?

Non trattarlo, perché:

Si riteneva infatti che i normali livelli di ormoni tiroidei potessero rappresentare una specie di "ipotiroidismo compensato": ipertireotropinemia come meccanismo di adattamento (compenso) in grado di mantenere un eutiroidismo tissutale.

Ma... considerazione:

Ma l'emivita della T₄ circolante è di 7 giorni circa, quella della T₃ di circa 24 ore, quella del TSH di circa 1 ora: per cui il persistere di valori di TSH elevati può essere indicativo di una concentrazione di ormoni tiroidei circolanti persistentemente insufficiente ad esercitare il normale feed-back sull'ipotalamo-ipofisi.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo subclinico → ipotiroidismo lieve

In realtà, tanti dati recenti indicano che l'ipotiroidismo subclinico non è una mera entità di laboratorio, ma, con buona probabilità, una condizione patologica, qualche volta sintomatica, caratterizzata da una lieve insufficienza tiroidea con possibili effetti a carico di organi e tessuti bersaglio, che, se non corretta, potrebbe indurre complicanze in grado di modificare la qualità e le aspettative di vita del soggetto.

- Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007
- ### Ipotiroidismo Subclinico
- #### Le indicazioni al trattamento
- In rapporto ai tanti studi miranti ad individuare precocemente le disfunzioni tiroidee a/pauci-sintomatiche, negli ultimi anni si è venuta a creare una situazione piuttosto complessa.
 - L'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici, l'Endocrine Society e l'Associazione Americana della Tiroide, hanno eseguito una meta-analisi di tutti i dati esistenti in letteratura (Surks *et al.*, 2004; Gharib *et al.*, 2005) sull'ipotiroidismo subclinico e fornito le linee-guida per il trattamento, quasi simultaneamente all'US Preventive Services Task Force (Helfand, 2004).

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Opinioni a Confronto

American Association of Clinical Endocrinologists,
American Thyroid Association and Endocrine Society

Surks *et al* (JAMA, 2004)
Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Review.

Gharib H *et al* (JCEM 2005)
Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the AACE, ATA and ES

Terapia per TSH > 10 µU/ml **SI**
Per TSH tra 4,5 e 10 µU/ml **NO**

Terapia per TSH > 10 µU/ml **SI**
Per TSH tra 4,5 e 10 µU/ml **SI**

Helfand (Ann Inter Med, 2004)
Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force

Manca l'evidenza di beneficio, ma manca anche l'evidenza di una mancanza di beneficio (Ringel e Mazzaferrri, JCEM 2005)

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ricerca degli indici di malattia

- Rischio cardio-vascolare
- Alterazioni neurologiche/neurocomportamentali
- Aspetti auxologici

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Indici di malattia I. Rischio cardio-vascolare

Può essere determinato da due variabili:

1. Cambiamento nell'emodinamica cardio-vascolare
2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

1. Variazione nell'emodinamica cardio-vascolare

Presupposto fisiopatologico: è stato identificato nel cuore, nella muscolatura liscia dell'aorta e delle arterie coronarie, l'RNA della MID tipo II (Mizuma *et al*, 2001), per cui l'apparato cardio-vascolare potrebbe rappresentare l'organo bersaglio ideale per valutare gli effetti periferici dell'ipotiroidismo subclinico.

- La T₃ a livello cardio-vascolare ha influenza sulla frequenza cardiaca, sulla funzione sisto-diastolica e sulle resistenze vascolari periferiche.
- In soggetti adulti, l'ipotiroidismo subclinico determina inizialmente una compromissione della funzione diastolica cui può seguire una compromissione della funzione sistolica dopo esercizio fisico e a riposo (ventricolografia radioisotopica, ecoDoppler bidimensionale e pulsato, videodensitometria cardiaca).
- Perifericamente, aumento delle resistenze vascolari con ipertensione diastolica.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

1. Dislipidemia con profilo lipidico aterogeno
 - Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, da alterazione della CETP e della lipasi epatica (Duntas, 2002) e riduzione della espressione del recettore epatico delle LDL (Palmieri, 2004);
 - Riportato l'aumento delle LDL, delle VLDL e della lipoproteina(a);
 - Tali alterazioni sono presenti soprattutto se i livelli di TSH superano 10 µU/ml e, soprattutto, in presenza di insulino-resistenza;

Nota. È stato calcolato che per l'aumento di 1 µU/ml di TSH, il colesterolo totale aumenta di 3,5 mg/dl nelle donne e di 6,2 mg/dl negli uomini.
2. Scarso rilievo delle omocisteina (Atabek *et al*, 2003).
3. Alterazioni dei parametri della coagulazione per una latente ipercoagulabilità;
4. Alterati livelli di proteina C-reattiva.
5. Alterata funzione endoteliale.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi da alterazione della funzione endoteliale

Una alterazione della funzione endoteliale, per una ridotta disponibilità di ossido nitrico può determinare anche una aumentata prevalenza della ipertensione arteriosa (Biondi and Klein, 2004)

In età pediatrica

Nessuna correlazione tra funzione endoteliale e valori di TSH

In adulti, Fernandez-Real *et al* (2006) dimostrano una correlazione tra TSH e funzione endoteliale e Dagher *et al* (2007) una alterata funzione nell'ipotiroidismo subclinico.

Radetti G. *et al*, Maggio 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

In età pediatrica

Paoli-Valeri *et al* (2005) in 46 soggetti di età compresa tra 2 e 9 anni, hanno dimostrato che in quelli con TSH > 4,65 μ U/ml e che mantenevano nel tempo tale valore, il colesterolo HDL era inferiore ai soggetti di controllo.

Alterazioni neurocomportamentali

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo cruciale nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale (ad esempio: ipotiroidismo congenito, cretinismo sporadico)

In soggetti adulti sono stati riportate:

- Disfunzione cognitive
- Depressione
- Instabilità psico-emotiva

Zhu *et al* (2006) hanno dimostrato nei soggetti adulti usando la RM funzionale che nell'ipotiroidismo subclinico è alterata l'area della memoria.

Alterazioni neurocomportamentali in età pediatrica

Table 3: Adjusted differences[†] in mean cognitive assessment scores by thyroid status among adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94

	n	Arithmetic		Reading		Block Design		Digit Span	
		Mean Difference	SE	Mean Difference	SE	Mean Difference	SE	Mean Difference	SE
Subclinical hypothyroidism	30	-0.05	1.14	-0.54	1.19	-0.12	0.95	-0.17	1.10
Subclinical hypothyroidism	22	1.14	1.22	2.20**	0.59	2.34**	0.77	0.95	0.65
Euthyroid	1702	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference

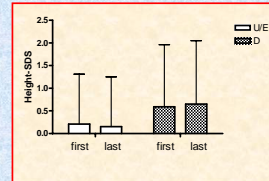
[†]Mean difference was derived from the general linear model with adjustment for age, sex, ethnicity/race, poverty income ratio, test language, and examiner using SPSS Complex Sampling.
n, Sample size; SE, Standard error; **, p < 0.05

In soli 11 soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico è stato riportato che la terapia con levotiroxina non migliora lo stato neuropsicologico.

(Aijaz NJ *et al*, 2006)

Aspetti auxologici

Non esistono dati che indicano che i soggetti con ipotiroidismo subclinico possano avere un deficit accrescitivo



Radetti G *et al*, J Pediatr, 2006

Sintomatologia clinica

Nella popolazione del Colorado su una casistica di 25.000 soggetti con ipotiroidismo subclinico

Cute secca	28%
Disturbi della memoria	24%
Astenia	22%
Adinamia	18%
Crampi muscolari	17%
Intolleranza al freddo	15%
Edema palpebrale	12%
Stipsi	8%

Canaris *et al*, 2000

Obiettivi del trattamento

La somministrazione di levotiroxina deve:

- Prevenire o correggere il rischio cardiovascolare
- Migliorare la qualità di vita, attraverso la riduzione dei disturbi cognitivi, psichici o muscolari.

È obbligatoria nelle gravidanze per le alterazioni che può indurre nel nascituro.

Notare che negli adulti l'ipotiroidismo subclinico è correlato ad una ridotta fertilità

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Effetti positivi riportati del trattamento con levotiroxina sodica in soggetti adulti

- Sintomi
- Test psicometrici
- Funzione muscolare, EMG
- Colesterolo totale e LDL
- Progressione delle placche aterosclerotiche
- Funzione cardiovascolare
- Disfunzione endoteliale

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Come eseguire il trattamento con levotiroxina sodica

- Dose sostitutiva, non soppressiva, ossia sempre nettamente al di sotto di 1,6 µg/kg/die.
- Iniziare, ad esempio con 0,5-1 µg/kg/die e verificare nel tempo l'appropriatezza della dose.
- Soprattutto se sono richieste dosi elevate, iniziare con una posologia pari al 50-67% del totale.
- Aumentare eventualmente la dose ogni 2 settimane.
- Eseguire un prelievo di controllo a distanza di 4-6 settimane dal raggiungimento della dose di mantenimento.

Nota: Ricordarsi che il farmaco deve essere somministrato sempre a digiuno almeno 20 (30)* prima di assumere cibo!

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Ipotiroidismo Subclinico

Quando trattare con levotiroxina

1° gruppo:
Tutti i soggetti con valori di TSH superiori a 2 N (ossia superiori a 8-10 µU/ml)

Motivazioni

Gravità: è una condizione sicuramente sintomatica.

Evolutività: per la inevitabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Quando trattare con levotiroxina

2° gruppo:
Alcuni soggetti con valori di TSH compresi tra 1,5 e 2 N (ossia tra 6/7,5 e 8/10 µU/ml)

Quando:

- Alto titolo di anticorpi
- Alterazioni significative ecografiche (alto score)
- Gozzo importante

Soprattutto se in corso di malattie autoimmuni.

Motivazioni

Gravità: è una condizione che può essere sintomatica; Può influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la probabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Quando trattare con levotiroxina

3° gruppo:
Alcuni rari soggetti con valori di TSH compresi tra 1 e 1,5 N (ossia tra 4/5 e 6/7,5 µU/ml)

Quando:

- Alto titolo di anticorpi
- Alterazioni significative ecografiche (alto score)
- Gozzo importante
- Rapida evolutività

Soprattutto se in mal. autoimmuni

Motivazioni

Gravità: è una condizione che potrebbe essere sintomatica; Potrebbe influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la possibile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Corso Aggiornamento SIEDP - Rimini, 10-12 Maggio 2007

Quando trattare con levotiroxina

4° gruppo:
I soggetti con valori di TSH normali.

Quando: Solo a scopo di studio

Motivazioni: In protocolli ben codificati

Quando NON trattare con levotiroxina

- TSH normale
- TSH compreso tra 1 e 2 N, in assenza di:
 - sintomatologia clinica;
 - gozzo;
 - alterazioni ecografiche,
 - evolutività;soprattutto in presenza di diagnosi certa (alterazione recettore TSH, SGA, obesità, ecc)

Motivazioni

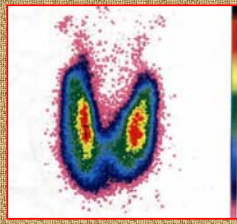
Gravità: perché il trattamento può avere effetti collaterali

Evolutività: perché può impedire di valutare l'evoluzione naturale della malattia

Quando sospendere il trattamento con levotiroxina

Dopo 6-24 mesi, se:

- Il gozzo si è ridotto
- Il pattern (score) ecografico è migliorato
- La dose impiegata è bassa (ad esempio: nettamente inferiore a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$)



Grazie per l'attenzione