

IL PAZIENTE ANZIANO E LA TIROIDE: QUANDO E COME INTERVENIRE

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'aumento della vita media della popolazione mondiale si associa a incremento della morbilità e le malattie tiroidee rappresentano, fra tutte, quelle con prevalenza più elevata (20%).

La definizione di anziano non è codificata ed è in parte arbitraria: il *cut-off* di età è compreso, convenzionalmente, tra 65 e 70 anni.

In una recente revisione (1) sono stati valutati nella popolazione anziana i cambiamenti della funzione tiroidea, l'epidemiologia e il trattamento dei distiroidismi e la relazione con le patologie più frequenti.

In ogni soggetto la concentrazione di TSH e di FT4 risulta geneticamente determinata ed è modulata dal fisiologico *feed-back* tra ormoni tiroidei (OT) circolanti e TSH. Molti studi riportano che nell'anziano vi può essere un'alterazione della secrezione di OT e dell'attività organo-specifica sia della desiodasi che dei trasportatori mono-carbossilati (MTC 8 e 10), che determina modificazioni di TSH: in alcuni casi con la tendenza all'incremento e in altri alla riduzione. La valutazione di tali alterazioni deve inoltre tener conto delle diverse aree geografiche di appartenenza, con le relative differenze di apporto iodico. Alcuni studi hanno rilevato variazioni età-correlate di TSH fino al 13%, anche se il dato non è stato confermato da altri. Per tale motivo, molti autori ritengono necessario disporre di **intervalli di normalità età-correlati**, soprattutto in particolari sottogruppi di popolazione come quella anziana, nella quale è alta l'incidenza di malattia subclinica.

PREVALENZA DI MALATTIA

Nella popolazione generale la prevalenza di ipotiroidismo (Ipo) e ipertiroidismo (Iper) risulta, rispettivamente, di 0.2-5.3% e 0.8-1.3%, mentre quella di ipotiroidismo subclinico (IpoS) e ipertiroidismo subclinico (IperS) è, rispettivamente, di 4-15% e 0.6-9.8%. Tali prevalenze risultano aumentate negli anziani; inoltre, nell'ambito dell'Iper, gli anziani rispetto alla popolazione dei giovani adulti mostrano un'**aumentata prevalenza di gozzo multinodulare tossico e di adenoma tossico**.

PROBLEMI DIAGNOSTICI

La diagnosi di tireopatia nell'anziano è complicata, oltre che dai summenzionati mutamenti della fisiologia dell'asse ipofisi-tiroide, da altre condizioni, riassunte in tabella.

Condizioni		Effetto
Malattie non tiroidee (acute/croniche)		↓FT4 e/o FT3; TSH=↓
Uso di farmaci per comorbilità	Cortisonici/estrogeni/raloxifene/eparina	Variazioni TBG e concentrazione OT
	Amiodarone/litio	Ipo/Iper
Diabete tipo 1 e tipo 2		↑incidenza tireopatie
Carenza iodica		Aree di parenchima funzionalmente autonomo
Iper		Ridotta espressione clinica, spesso solo F.A.

FUNZIONE TIROIDEA E MALATTIE ETÀ-CORRELATE

Molti studi clinici e sperimentali hanno riscontrato un'associazione tra variazioni della funzione tiroidea e prognosi nella popolazione anziana, per cui gli OT sembrano giocare un ruolo centrale nella longevità. Tali studi si riferiscono, prevalentemente, al *follow-up* di malattie subcliniche, in quanto sia l'Iper che l'Ipo conclamati vengono sempre trattati.



Malattie cardiache e mortalità

La correlazione tra malattia tiroidea subclinica ed eventi cardio-vascolari (CV) in rapporto all'età non ha fornito ancora dati conclusivi.

Una metanalisi della *Thyroid Studies Collaboration* (TSC) (2) con 55.000 soggetti osservati evidenzia un aumentato rischio di:

- malattia coronarica nell'IpoS con TSH > 10 mUI/L;
- malattia coronarica nell'IperS;
- mortalità CV nell'IpoS con TSH > 7 mUI/L.

Sebbene i dati del TSC dimostrino una maggior incidenza di malattia CV nei soggetti con malattia subclinica ed età < 65 anni, la differenza rispetto ai soggetti > 65 anni non è risultata statisticamente significativa. Lo stesso studio ha indagato l'associazione tra OT nel *range* di normalità e malattia CV, senza rilevare alcuna differenza tra i livelli di FT4 e TSH e l'incidenza generale o età-correlata di eventi CV.

Al contrario, lo studio Rotterdam (3) ha riscontrato che soggetti con FT4 e TSH normali, ma funzione tiroidea ai limiti inferiori della norma, hanno aspettativa di vita maggiore di 3.5 anni e intervallo libero da malattia cardiaca di oltre 3 anni, rispetto a quelli con funzione tiroidea ai limiti superiori.

I dati relativi al ruolo della T3 sono ancora meno conclusivi. Alcuni autori hanno evidenziato maggiore longevità in gruppi familiari con ridotta T3, ipotizzando un ruolo della T3 come marcatore dell'età più avanzata o come meccanismo di adattamento, protettivo nei confronti di malattie legate all'età. In altri studi analoghi questa associazione non è stata confermata.

Osteoporosi

I dati osservazionali derivati da 5000 partecipanti del TSC (4) hanno dimostrato una perdita di massa ossea dello 0.18%/anno in soggetti con età media di 72 anni e IperS, rispetto al gruppo di controllo con normale funzione tiroidea.

Un altro studio del TSC (5) con 70000 partecipanti con IperS ha dimostrato un incremento del rischio di frattura vertebrale, femorale e di altre sedi, senza rilevare, tuttavia, differenze del rischio relativo di frattura età-correlato.

Disturbo cognitivo e demenza

Come noto, l'Ipo conclamato è considerato una causa reversibile di demenza, anche se non è chiaro quanto il trattamento con OT ne determini la completa reversibilità.

In alcuni studi è stata riscontrata, invece, un'associazione tra IperS, ma non IpoS, e maggior rischio di demenza. Infine, non è stato dimostrato per ora un più rapido declino del *Mini-Mental State Examination* né nell'Ipo né nell'Iper.

Depressione

Depressione e letargia sono sintomi correlati a condizioni di Ipo clinico e, per quanto riguarda la depressione, anche a IpoS.

Tuttavia, rispetto a un gruppo di controllo con TSH normale, è stata documentata un'associazione statisticamente significativa tra stato depressivo e TSH soppresso o semi-soppresso in un gruppo di 1503 anziani (età media di circa 71 anni) studiati per oltre 8 anni. In un altro gruppo di 606 anziani con età media di 75 anni, confrontati con controlli eutiroidei di pari età, l'IperS era associato a un incremento dei punteggi della *Geriatric Depressive Scale* dopo un periodo di 3 anni.

LA TERAPIA DELLE TIREOPATIE NELL'ANZIANO: QUALE CONDIZIONE TRATTARE E A QUALE ETÀ?

La risposta a questo quesito è possibile per alcune condizioni mentre per altre, in carenza di veri studi prospettici, le evidenze sono ancora scarse e incerte.

Ipo clinico: la popolazione anziana deve essere trattata solo con levo-tiroxina (LT4), evitando l'associazione di T3 e iniziando a bassa posologia per evitare condizioni, anche transitorie, di IperS e sovradosaggio.

Iper clinico e IperS: considerando il rischio ipotetico di cardiopatie, in particolare di aritmie, entrambe le condizioni devono essere trattate con opportuna terapia. Selezionando i pazienti, possono essere utilizzate sia la terapia farmacologica che la radiometabolica, prediligendo quest'ultima (anche in successione dopo la terapia medica) nei casi in cui il radioiodio possa garantire con maggior probabilità la guarigione definitiva. L'opzione chirurgica deve essere riservata ai casi di gozzo voluminoso con sintomi compressivi o noduli sospetti alla citologia.

IpoS: rappresenta la zona "grigia" della patologia tiroidea nell'anziano, sia per la diagnosi, a causa della mancanza di un intervallo validato di normalità di TSH età-correlato, sia per i vantaggi, ancora non dimostrati, della terapia. Nello studio TRUST (6) 752 anziani (età media 74 anni) con mediana del TSH di 5.75 mU/L sono stati trattati con LT4 senza beneficio in rapporto agli *end-point* dello studio (sintomi tipici dell'ipotiroidismo - sensazione di freddo, aumento di peso, stanchezza, secchezza cutanea, ecc - e qualità della vita). Tale indicazione è in linea con le raccomandazioni di altri autori e delle linee guida ATA. Tuttavia, ci sono ancora domande aperte relative alla popolazione anziana con IpoS e TSH più elevato o con quadro di IpoS e positività degli anticorpi specifici, o ai cosiddetti grandi anziani (> 85 anni), nei quali lo stato di relativo Ipo sembra costituire una condizione protettiva dalle cardiopatie, associata a migliore esito.

La revisione fornisce 2 esaustive *flow-chart*, sia per l'IpoS che per l'IperS.

BIBLIOGRAFIA

1. Chaker L, et al. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 733-42](#).
2. Gencer B, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [2013, 13: 4-12](#).
3. Bano A, et al. Association of thyroid function with life expectancy with and without cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *JAMA Intern Med* [2017, 177: 1650-7](#).
4. Segna D, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med* [2018, 283: 56-72](#).
5. Blum MR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta analysis. *JAMA* [2015, 313: 2055-65](#).
6. Stott D, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* [2017, 376: 2534-44](#).