

NON-THYROIDAL ILLNESS SYNDROME

Gravi condizioni cliniche (sepsi, infarto miocardico, *by-pass*, trapianto, ecc) o situazioni di malnutrizione possono alterare la concentrazione di ormoni tiroidei (OT) (1). In corso di patologie croniche di lieve entità si può determinare una riduzione isolata del valore di T3, mentre in casi più gravi o in corso di patologie di maggiore durata, può associarsi anche una riduzione dei valori di T4, che rappresenta un fattore prognostico negativo per la patologia di base. A differenza di quanto si verifica nell'ipotiroidismo primario, alla riduzione dei valori di T3 e T4 non corrisponde un incremento dei livelli del TSH. Tale condizione è nota con diversi sinonimi, quali "sindrome da bassa T3" o "sindrome del malato eutiroideo". Una definizione più appropriata, che non considera lo stato "metabolico" del paziente, è quella di "*non-thyroidal illness syndrome*" (NTIS).

L'**interpretazione fisiopatologica** di questa condizione è ancora dibattuta. Secondo alcuni autori, tali modifiche rappresentano un meccanismo di adattamento finalizzato al risparmio energetico. Tuttavia, altre evidenze suggeriscono che alla base di questa condizione vi siano due meccanismi patologici che possono svilupparsi in corso di patologie croniche: l'ipotiroidismo centrale e un alterato metabolismo periferico degli OT.

Un recente studio (2) ha revisionato i più recenti lavori focalizzati sulle modifiche del metabolismo degli OT nei diversi organi e tessuti in condizione di NTIS, cercando di individuare i principali meccanismi che regolano la patogenesi della sindrome. Infatti, la disponibilità di OT a livello dei singoli tessuti sembra indipendente dalla riduzione della concentrazione circolante, lasciando presupporre il coinvolgimento di altri fattori. Gli autori includono nella revisione numerosi studi effettuati su modelli animali e nell'uomo, che hanno valutato, in corso di NTIS, l'espressione dei trasportatori degli OT, l'attività desiodasica, l'azione degli OT a livello recettoriale nei diversi tessuti (in particolare sistema nervoso centrale, ipotalamo, fegato e muscolo), anche sulla base della durata dell'evento patologico (*stress acuto vs patologia cronica*).

1. Trasporto degli ormoni tiroidei

La corretta funzione degli OT a livello tissutale prevede l'azione di specifici trasportatori, che promuovono il loro ingresso nei tessuti bersaglio, i più importanti dei quali sono i trasportatori MCT (*monocarboxylate transporter*) 8 e 10 e OATP1C1 (*organic anion transporting polypeptide family 1C1*) (3). In corso di NTIS l'espressione dei trasportatori può variare, con differenze a seconda del tipo di trasportatore e dei tessuti in cui essi sono espressi. Nei modelli animali, in corso di malattie croniche aumenta l'espressione ipotalamica di MCT10 e OATP1C1, mentre resta invariata quella di MCT8. Nell'uomo, l'espressione di MCT8 aumenta a livello epatico nelle malattie croniche, mentre si riduce nettamente a livello muscolare durante *stress acuto*. Rimane ancora da chiarire se tali modifiche di espressione dei trasportatori durante NTIS abbiano un impatto anche sulla concentrazione tissutale di OT.

2. Attività desiodasica

È uno dei più importanti fattori che regolano la disponibilità intracellulare di OT. Le desiodasi (D1, D2 e D3, codificate dai geni *Dio1*, *Dio2*, e *Dio3*) sono seleno-proteine ad azione promuovente la conversione di T4 a T3 (D1 e D2), o inattivante (D3), che trasforma la T3 in T2 e la T4 in *reverse T3*.

Oltre che sull'omeostasi degli OT circolanti, le desiodasi svolgono un ruolo fondamentale anche nel controllo del segnale degli OT: difetti dell'attività desiodasica rappresentano un modello di "ridotta sensibilità agli OT", sia a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, in termini di alterata risposta al *feed-back*, sia a livello di azione periferica degli OT (4).

In condizioni patologiche l'attività desiodasica può risultare alterata sulla base della severità e durata della malattia, nonché dei differenti tessuti valutati. A livello ipotalamico, in condizioni patologiche l'attività della D3 è ridotta, mentre quella della D2 è incrementata, aumentando la disponibilità locale di OT. A livello epatico, in corso di malattia si determina una *down-regulation* della D1, prevalentemente espressa in condizioni fisiologiche, e in corso di malattia cronica e di digiuno aumenta l'espressione della D3. Nel muscolo, l'infiammazione acuta aumenta l'espressione della D2 e riduce quella della D3, mentre in corso di setticemia avviene l'opposto. Di recente, è stata evidenziata l'importanza dell'attività desiodasica anche nella regolazione della funzione immunitaria. L'attività dei neutrofili e dei macrofagi, infatti, sembra strettamente dipendente dal contenuto intra-



cellulare di T3. La D2, maggiormente espressa a livello dei macrofagi, risulta aumentata in corso di attivazione macrofagica e una sua ridotta funzione determina una riduzione dell'attività di fagocitosi.

3. Azione degli ormoni tiroidei

L'attività dei recettori (TR) rappresenta un altro elemento fondamentale nella regolazione della funzione degli OT (5). L'espressione dell'mRNA dei TR non si modifica durante la NTIS; tuttavia, l'incremento dell'attività della D2 e la riduzione della D3, che si verificano a livello ipotalamico in corso di infiammazione acuta, sono amplificate nei modelli sperimentali *knock-out* per la subunità β dei TR, suggerendo che TR β moduli l'espressione dell'attività desiodasica a livello dell'ipotalamo (6). A livello epatico, l'espressione dei TR varia a seconda del tipo di condizione e del modello esaminato: per esempio, l'espressione di entrambe le isoforme (α e β) si riduce in corso di infiammazione acuta nei modelli murini, mentre aumenta nei pazienti in attesa di trapianto di fegato, come documentato da studi effettuati su campioni biopsici (7). Ciò non si verifica in corso di altre patologie croniche epatiche, indicando una condizione di "eutiroidismo" locale, nonostante la riduzione dei livelli circolanti di T3 e T4.

4. Meccanismi di alterato metabolismo degli OT

Le citochine pro-infiammatorie, come interleuchina 6 e *tumor necrosis factor α* , sembrano svolgere un ruolo chiave nella patogenesi della NTIS, in quanto correlano negativamente con i livelli di T3 e *down-regolano* numerose componenti della sintesi e del metabolismo degli OT nei tireociti e negli epatociti. Inoltre, inducendo l'espressione della D2 e favorendo la produzione locale di T3 a livello ipotalamico, potrebbero contribuire all'alterata regolazione del *set-point* che determina nella NTIS valori inappropriatamente ridotti di TRH e TSH in presenza di ridotti T3 e T4. In questo contesto, è da considerare anche il ruolo dei glucocorticoidi sintetici (spesso utilizzati in questi quadri clinici), che contribuiscono nell'uomo a ridurre la sintesi del TRH. Lo *stress* determina, inoltre, un fisiologico incremento dei glucocorticoidi endogeni, che può contribuire alla soppressione di T3, T4 e TSH.

Un altro aspetto da considerare nella NTIS è la riduzione dell'apporto calorico, che può indurre una riduzione dell'espressione del TRH a livello ipotalamico, con conseguente ipotiroidismo centrale. Questo meccanismo sembra essere mediato dai recettori della leptina che, somministrata a volontari sani, può indurre una parziale correzione del processo patologico (8).

Diagnosi differenziale e terapia

Nella pratica clinica l'endocrinologo è spesso chiamato a interpretare una sindrome da bassa T3, associata o meno a riduzione di T4 e/o di TSH. Il **sospetto di NTIS** deve insorgere se, a suddetto quadro di laboratorio, non si associano le caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo severo. La presenza di valori inappropriatamente elevati di TSH (nel contesto di una NTIS) potrebbe suggerire un concomitante ipotiroidismo primario, per cui è indicato il trattamento con levo-tiroxina. Come ulteriore fattore confondente, va considerato il possibile utilizzo di farmaci con azione inibitoria sul rilascio di TSH o di T4 (come dopamina, glucocorticoidi, anti-epilettici).

L'utilità di **trattare la NTIS** in assenza di un concomitante ipotiroidismo primario è ancora controversa. Alcuni studi non evidenziano benefici clinici dalla normalizzazione dei livelli di OT con la terapia ormonale, probabilmente per la complessa patogenesi della sindrome, in cui alla normalizzazione della concentrazione di OT circolanti non corrisponde la normalizzazione dell'azione locale degli OT. Un'ulteriore problematica aperta riguarda il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco. Sebbene questo aspetto non sia stato ancora studiato in modo adeguato, alcuni studi clinici hanno riportato un miglioramento della *performance* cardiaca in pazienti con cardiomiopatia dilatativa, affetti da NTIS, trattati con levo-tiroxina (9). L'ipotesi di utilizzare neuropeptidi, come il TRH, per ristabilire la pulsilità del TSH e la concentrazione di OT è affascinante, ma ancora da investigare. Un'altra possibilità potrebbe essere l'utilizzo del TSH ricombinante come agente "stimolante" la sintesi e il rilascio di OT.

Bibliografia

1. DeGroot LJ. The non-thyroidal illness syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, et al, editors. Endotext ([update 2015](#)).

2. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* [2021, 44: 1597-607](#).
3. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* [2011, 25: 1-14](#).
4. Paragliola RM, Corsello A, Concolino P, et al. Iodothyronine deiodinases and reduced sensitivity to thyroid hormones. *Front Biosci (Landmark ed)* [2020, 25: 201-28](#).
5. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* [2014, 10: 582-91](#).
6. Boelen A, Kwakkel J, Chassande O, Fliers E. Thyroid hormone receptor β mediates acute illness-induced alterations in central thyroid hormone metabolism. *J Neuroendocrinol* [2009, 21: 465-72](#).
7. Williams G. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. *Lancet* [1989, 334: 1477-81](#).
8. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* [2003, 111: 1409-21](#).
9. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Amer J Med* [1996, 101: 461-7](#).