

IPERTIROIDISMO SUBCLINICO: STATO DELL'ARTE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nel giugno scorso è stato pubblicato un articolo di Bernadette Biondi di Napoli e di David Cooper di Baltimora, che fa il punto sulle raccomandazioni delle attuali linee guida (LG) sull'ipertiroidismo subclinico (1). Entrambi gli autori hanno partecipato all'estensione delle linee guida ETA del 2015 su diagnosi e trattamento dell'ipertiroidismo subclinico endogeno (2) e David Cooper è uno dei coautori delle LG ATA del 2016 sull'ipertiroidismo (3), che contiene anche una serie di raccomandazioni (n. 73-77) inerenti l'ipertiroidismo subclinico. Il caso clinico presentato è quello di una donna di 65 anni, con fibrillazione atriale (FA) parossistica e osteoporosi, senza precedenti evidenze di tireopatia né sintomi conclamati di ipertiroidismo, con livelli di TSH di 0.2 mU/L e FT4 normale.

Definizione ed epidemiologia

L'ipertiroidismo subclinico si caratterizza per la presenza di livelli di TSH soppressi, con FT3 e FT4 nella norma, solitamente nella metà superiore del *range* di normalità. Il 65-75% delle persone con ipertiroidismo subclinico ha TSH compreso tra 0.1 e 0.4 mU/L (definito come "*mild*"), mentre le restanti hanno TSH < 0.1 mU/L (definito come **severo**). Negli Stati Uniti i soggetti senza tireopatia nota che rientrano nelle due categorie sono, rispettivamente, l'1.8% e lo 0.7% (dati analoghi sono riportati in Europa), con **maggiore prevalenza in donne e anziani**.

Eziologia

Le cause dell'ipertiroidismo subclinico **endogeno** sono **le stesse dell'ipertiroidismo conclamato**: le più comuni sono gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico (più frequenti oltre i 65 anni nelle aree iodo-carenti) e m. di Basedow (più frequente nella popolazione iodo-sufficiente e nei giovani). È da ricordare che è molto più comune l'ipertiroidismo subclinico da **cause esogene**, legato a un'eccessiva assunzione di ormoni tiroidei: sovra-dosaggio della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo, oppure volontà di tenere il TSH soppresso per ragioni cliniche o ancora abuso o uso surrettizio di ormoni tiroidei da parte del paziente.

Esistono inoltre **cause transitorie** di soppressione del TSH, come la fase tireotossica di una tiroidite subacuta, silente o post-parto.

Potenziali conseguenze cliniche

Progressione a ipertiroidismo conclamato: il miglior predittore di progressione è il livello basale di TSH, perché i pazienti con TSH < 0.1 mU/L hanno maggiori probabilità di questa evoluzione. L'esposizione a un carico di iodio nei pazienti con tireopatia nodulare aumenta il rischio di progressione.

Patologie cardio-vascolari (CV): tachicardia sinusale, extra-sistoli atriali e ventricolari e disfunzione diastolica sono associate all'ipertiroidismo subclinico severo. Numerosi studi hanno dimostrato un rischio significativamente maggiore di FA, insufficienza cardiaca, morte per coronaropatia, morte per ogni causa e maggiori eventi avversi CV tra i pazienti con ipertiroidismo subclinico severo, con un rischio assoluto che aumenta con l'età. Un aumento delle malattie CV, delle aritmie e della mortalità CV si associa anche a livelli farmacologicamente soppressi di TSH (< 0.1 mU/L).

Osteoporosi e fratture: il rischio è significativamente aumentato nei pazienti con ipertiroidismo subclinico severo, in particolare nelle donne in post-menopausa, nei maschi anziani e nei pazienti con altri fattori di rischio per osteoporosi; alcuni studi mostrano un aumentato rischio anche nelle forme "*mild*" nei pazienti con altri fattori di rischio per osteoporosi.

Deficit cognitivo: è stata descritta un'associazione tra deficit cognitivo/demenza e ipertiroidismo subclinico severo (ma non con l'ipertiroidismo subclinico "*mild*").

Iter diagnostico

In presenza di TSH soppresso, è fondamentale **dosare sia FT4 che FT3**, per poter distinguere l'ipertiroidismo conclamato da quello subclinico e per escludere un ipotiroidismo centrale, con deficit ipofisario di TSH. In presenza di FT3 e FT4 normali, è consigliabile una **rivalutazione degli esami dopo 2-3 mesi**, in assenza di sintomi, per confermare la persistenza o meno di ipertiroidismo subclinico. Fino al 50% dei pazienti, specie



quelli con forme “*mild*”, mostra, infatti, una normalizzazione spontanea del TSH.

Prima di porre la diagnosi di ipertiroidismo subclinico è necessario **escludere fattori confondenti**: alterazioni fisiologiche (es. gravidanza nel I trimestre), malattie non tiroidee debilitanti, artefatti di laboratorio, uso di farmaci che sopprimono il TSH (dopamina, dobutamina, dopamino-agonisti, glucocorticoidi a dosi elevate, analoghi della somatostatina, anfetamine, bexarotene), malattie psichiatriche, patologie ipotalamo-ipofisarie con deficit di TSH (che si associano a FT3 e FT4 ridotti o ai limiti inferiori della norma).

Per **stabilire le cause** dell’ipertiroidismo subclinico vengono consigliati:

- valutazione degli anticorpi anti-recettore del TSH, la cui presenza è diagnostica per m. di Basedow;
- ecografia tiroidea, per evidenziare se ci sono noduli e caratterizzarli;
- scintigrafia tiroidea, in presenza di uno o più noduli all’ecografia;
- ioduria delle 24 ore, qualora si sospetti un eccesso di iodio.

Per **valutare i rischi correlati** all’ipertiroidismo subclinico si consigliano:

- valutazione di fattori di rischio e patologie CV sottostanti, specie nei pazienti > 65 anni;
- ECG;
- ECG-holter: nei pazienti sintomatici o con malattia CV o nuova insorgenza di FA, insufficienza cardiaca, coronaropatia;
- ecocardiografia: nei pazienti sintomatici o portatori di malattia CV o nuova insorgenza di FA, insufficienza cardiaca, coronaropatia;
- valutazione dei fattori di rischio per *ictus* nei pazienti con FA;
- densitometria ossea.

Trattamento

Mancano dati da studi randomizzati controllati; studi non controllati hanno dimostrato il miglioramento dei pazienti trattati per quanto riguarda gli aspetti cardiaci.

L’**obiettivo** del trattamento è la normalizzazione del TSH. Il trattamento può essere **farmacologico**, con metimazolo a basso dosaggio (iniziando con 5-10 mg/die, da adattare poi in base alla risposta), in particolare nei pazienti più giovani con m. di Basedow, che può andare incontro a remissione dopo 12-18 mesi di terapia (più probabile nei pazienti con malattia subclinica rispetto a quelli con malattia conclamata). Il **radioiodio** è il trattamento di scelta nell’adenoma tossico o nel gozzo multinodulare tossico, ma può anche essere preso in considerazione nel m. di Basedow, specie nei pazienti più anziani. La **chirurgia** trova indicazione nei pazienti con gozzi voluminosi e sintomi compressivi o nel sospetto di coesistente neoplasia.

Tornando alla paziente descritta nel caso clinico proposto, la diagnosi era stata quella di ipertiroidismo subclinico “*mild*”. Una volta esclusa l’assunzione di L-tiroxina e l’esposizione a carichi di iodio, si è consigliato un controllo della funzionalità tiroidea a 2 mesi. In caso di persistenza di TSH basso, si procederà alle indagini diagnostiche secondo quanto sopra riportato e si opererà per il trattamento, in considerazione dell’età e della storia di episodi di FA e di osteoporosi.

In **conclusione**, in accordo con le linee guida ETA 2015, il **trattamento**:

- è **indicato** nei pazienti > 65 anni con ipertiroidismo subclinico confermato severo (TSH < 0.1 mU/L), per evitare potenziali seri eventi CV, fratture e il rischio di progressione a ipertiroidismo conclamato;
- può essere **considerato** nei pazienti > 65 anni con ipertiroidismo subclinico moderato (TSH confermato tra 0.1 e 0.39 mU/L), per l’aumentato rischio di FA;
- può essere **ragionevole** nei pazienti < 65 anni con ipertiroidismo subclinico severo (TSH < 0.1 mU/L) sintomatici, per il rischio di progressione, specie in presenza di sintomi/fattori di rischio, comorbidità.

Nei pazienti **giovani** con ipertiroidismo subclinico **moderato asintomatici** è **consigliato** il **follow-up**.

Bibliografia

1. Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism. *New Engl J Med* [2018, 378: 2411-9](#).
2. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [2015, 4: 149-63](#).
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
4. Biondi B. Tireotossicosi subclinica endogena. [Endowiki](#).