

IPOTIROIDISMO CENTRALE: LINEE GUIDA DELLA EUROPEAN THYROID ASSOCIATION

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipotiroidismo centrale (CeH) è una **condizione rara**, che talora può restare misconosciuta e non adeguatamente trattata (1-3). Non esistevano finora linee guida (LG) o *consensus* di esperti su questa patologia, anche a causa della sua rarità e della conseguente mancanza di adeguati studi randomizzati e controllati.

I **meccanismi patologici** che portano al CeH comprendono:

- insufficiente stimolazione tireotropica o alterazione del *set-point* del *feed-back* esercitato dagli ormoni tiroidei;
- ridotta riserva ipofisaria di TSH (es. insufficiente popolazione di cellule tireotrope);
- ridotta attività biologica del TSH.

Nel luglio 2018 la *European Thyroid Association* (ETA) ha pubblicato una "*expert guidance*" formulata da un gruppo di esperti europei, guidato da Luca Persani, contenente una serie di raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento del CeH, sia in età pediatrica che nell'adulto, con forza ed evidenza delle raccomandazioni specificate secondo il sistema GRADE (4).

Raccomandazioni 1-3

Il CeH è spesso parte di deficit ipofisari pluri-ormonali, situazione che ne rende più delicate sia la diagnosi che la terapia. Il **CeH congenito severo**, se non riconosciuto e prontamente trattato, ha conseguenze su sviluppo neurologico e crescita del bambino. Nella maggior parte dei casi la diagnosi è biochimica e il sospetto si deve porre in ogni paziente che presenti valori bassi di FT4 in presenza di TSH basso, inappropriatamente normale o anche solo lievemente aumentato rispetto alla gravità della riduzione di FT4. Pertanto, la diagnosi viene persa (**falso negativo**) utilizzando la **strategia diagnostica del TSH riflesso**, che non procede alla determinazione di FT4 se il TSH è "normale".

Raccomandazioni 4-5

Il CeH si presenta nella maggior parte dei casi come forma sporadica, con una **prevalenza** compresa tra 1:16.000 e 1:100.000 nella popolazione generale, senza differenze di genere. Le **forme ereditarie** sono la maggiore causa nel neonato e nell'infante (cfr tabella 1 del lavoro originale [4], che descrive le forme ereditarie, i geni interessati e i relativi fenotipi); mutazioni genetiche possono essere presenti anche nelle forme che si manifestano più tardivamente nel bambino o finanche nell'età adulta.

Raccomandazioni 6-7

Tra le **cause di CeH acquisito**, le più frequenti sono le lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria (macro-adenomi ipofisari, craniofaringiomi, altre lesioni della regione sellare), ma anche traumi cranici, eventi cerebro-vascolari, ipofisiti autoimmuni, lesioni infiltrative, malattie infettive, patologie con sovraccarico di ferro e cause iatrogene (neurochirurgia, radioterapia, farmaci) possono essere responsabili di una quota significativa di CeH.

Il riscontro di CeH deve portare a uno studio della funzionalità ipofisaria globale, con *imaging* della regione ipotalamo-ipofisaria.

Raccomandazioni 8-9

Il CeH deve essere **sospettato** in ogni persona con storia personale o familiare di patologie ipotalamo-ipofisarie o con manifestazioni cliniche suggestive di patologia ipotalamo-ipofisaria. La possibile insorgenza di CeH deve essere presa in considerazione nei pazienti ipopituitarici dopo l'inizio di terapie sostitutive con GH o estrogeni. Inoltre la diagnosi va considerata nei pazienti in trattamento con particolari farmaci, quali bexarotene (utilizzato nel trattamento dei linfomi T cutanei), inibitori dei *check-point* immunitari e mitotane, che esercita un effetto tossico sulle cellule tireotrope.



Raccomandazioni 10-12

Nella maggior parte delle forme acquisite il deficit di TSH è lieve o moderato, in quanto la riserva ipofisaria di TSH è di rado completamente depleta.

Gli **intervalli di normalità di TSH e FT4**, che sono di importanza critica per la diagnosi di CeH, sono influenzati da età, sesso, apporto iodico, etnia.

La combinazione di FT4 basso e TSH inappropriatamente basso deve essere confermata su due prelievi in tempi diversi e si devono tenere presenti le **condizioni interferenti** che possono fuorviare la diagnosi:

- malattie non-tiroidee in atto;
- ipotiroxinemia isolata materna del III trimestre di gravidanza;
- sospensione acuta di T4 nell'ipotiroidismo primario;
- fasi di miglioramento della tireotossicosi (in cui le variazioni del TSH sono più lente nel tempo rispetto a quelle di T4, potendosi trovare FT4 già ridotto e TSH non ancora aumentato);
- problemi tecnici legati alla metodica di laboratorio;
- interferenza da parte di farmaci che riducono il TSH (es. glucocorticoidi, dopamina, anti-epilettici e anti-psicotici).

Raccomandazioni 13-14

Nei pazienti in *follow-up* per malattie ipotalamo-ipofisarie, FT4 e TSH vanno **monitorati** almeno ogni 6 mesi nel bambino e annualmente nelle età successive. Nelle forme *border-line*, i dati vanno valutati nel contesto del quadro clinico, considerando la presenza di altri deficit ormonali e l'andamento nel tempo dei valori di FT4.

Raccomandazioni 15-18

Forme ereditarie di CeH devono essere **sospettate** nei pazienti che presentano ipotiroidismo associato a particolari fenotipi (es. macro-orchidismo, presente nei maschi con difetti del gene *IGSF-1*), o con specifiche manifestazioni neurologiche o difetti cerebrali alla RM.

La causa maggiore di deficit ipofisari multipli ereditari sono mutazioni nei geni che codificano per fattori di trascrizione che regolano lo sviluppo ipofisario: le più frequenti interessano il gene *PROP1*, in cui il CeH, che può anche avere un esordio tardivo, si associa a deficit di GH, PRL, LH/FSH e talora anche di ACTH a insorgenza tardiva. Una diagnosi tempestiva di queste forme è fondamentale, perché permette di prevenire pericolose crisi surrenaliche.

È raccomandata l'**analisi genetica** per il riconoscimento delle cause congenite o familiari di CeH riscontrato nell'infanzia (o anche nell'adulto, quando non sono state individuate altre cause).

Raccomandazione 19

Le **manifestazioni cliniche** del CeH sono simili a quelle dell'ipotiroidismo primario, ma possono essere mascherate dalla coesistenza di deficit ipofisari multipli.

La terapia con L-tiroxina è lo *standard* del trattamento.

Raccomandazione 20

Una volta confermata la diagnosi di CeH e verificata la restante funzionalità ipofisaria, il **trattamento** va **iniziato** subito in presenza di normalità della secrezione del cortisolo, o dopo avere iniziato una terapia sostitutiva appropriata per l'iposurrenalismo se presente.

Raccomandazioni 21-23

L'inizio del **trattamento** sostitutivo del CeH sintomatico **nelle forme congenite** e severe del neonato e del bambino deve essere il più precoce possibile, alle dosi di L-tiroxina utilizzate anche per l'ipotiroidismo primario secondo l'età, per riportare rapidamente FT4 nel *range* di normalità.

Raccomandazione 24

Nell'adulto e nell'anziano valgono le stesse raccomandazioni formulate nelle LG correnti sulla terapia dell'ipotiroidismo primario (5), con un inizio della terapia a **dosaggi** di L-tiroxina più bassi nell'anziano e/o in presenza di patologie cardiache, da adeguare progressivamente per evitare effetti collaterali.

Raccomandazione 25

Nei pazienti > 75 anni si può evitare il trattamento delle forme lievi di CeH (FT4 ai limiti inferiori del *range* di normalità), effettuando un *follow-up* nel tempo.

Raccomandazioni 26-29

Il **monitoraggio della terapia** viene fatto con il dosaggio di FT4 (il prelievo va sempre fatto prima della assunzione mattutina di L-tiroxina):

- dopo l'inizio della terapia sostitutiva ogni 6 settimane circa, fino a quando il dosaggio è a *target*;
- poi periodicamente secondo le LG per il trattamento dell'ipotiroidismo nel bambino e nell'adulto.

Raccomandazioni 30-31

Sospettare un sotto-dosaggio di L-tiroxina in presenza di FT4 inferiore o ai limiti inferiori della norma, specie in presenza di FT3 bassa e di manifestazioni di ipotiroidismo.

Raccomandazione 32

Considerare un aumento del dosaggio di L-tiroxina in caso di:

- ritardo psico-motorio del bambino;
- introduzione di terapia sostitutiva con GH;
- introduzione di terapia estrogenica;
- gravidanza (analogamente a quanto consigliato dalle LG sull'ipotiroidismo in gravidanza);
- condizioni che riducono l'assorbimento intestinale di T4.

Raccomandazione 33

Considerare una riduzione del dosaggio di L-tiroxina:

- nell'anziano, particolarmente con associate patologie cardio-vascolari;
- dopo il parto;
- in caso di sospensione di terapia estrogenica o con GH;
- in menopausa;
- in caso di perdita di peso.

Raccomandazione 34

Considerare la presenza di *over-treatment* nei pazienti con FT4 aumentato o ai limiti superiori del *range* di normalità, specie se associato ad aumento di FT3 e segni clinici di tireotossicosi.

Conclusioni

Queste LG rappresentano un supporto molto utile per la gestione di questa patologia rara, che spesso è il primo spunto che porta a riconoscere l'esistenza di patologie ipotalamo-ipofisarie complesse e che, se non riconosciuta e adeguatamente trattata, ha forte impatto sulla vita dei pazienti.

Bibliografia

1. De Menis E. Ipotiroidismo centrale. [Endowiki](#).
2. Persani L, Bonomi M. Ipotiroidismo centrale: diagnosi e terapia. AME Flash [8/2014](#).
3. Beck Peccoz P, et al. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. Nat Rev Endocrinol [2017, 13: 588-98](#).
4. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. Eur Thyroid J [2018, 7: 225-37](#).
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. 2014 Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid [2014, 24: 1670-751](#).