

VALORI NORMALI DI TSH

0,4 – 4 microUI/mL

VALORI IDEALI DI TSH

1,0 – 2,5 microUI/mL



# IPOTIROIDISMO CLINICO O CONCLAMATO

TSH elevato o  $> 10$

FT4 ridotto - sintomi

# IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

TSH tra 4 e 10

FT4 normale – sintomi assenti o lievi



# PREVALENZA DELL'IPOTIROIDISMO

5-10% popolazione sesso femminile; 2-3% popolazione maschile

Nelle donne aumenta con l'età : 15-20% sopra i 60 anni.

L'aumento della prevalenza dell'ipotiroidismo è direttamente proporzionale all'aumento della prevalenza degli Ac. antitiroide ed in particolar modo degli anti TPO, che passa da valori di 5-10% nelle donne di età < 60 anni a valori di 25% nelle donne di 70 anni.

La frequenza di tiroiditi nelle persone anziane riscontrata al tavolo autoptico è elevata: 45% di donne sopra i 60 anni contro il 22% di quelle sotto i 40 anni.

# CAUSE PRINCIPALI DELL'IPOTIROIDISMO PRIMITIVO

(deficit di produzione di ormoni tiroidei):

- Tiroidite di Hashimoto
- Tiroidectomia
- Pregressa terapia con  $^{131}\text{I}$
- Irradiazione del collo
- Farmaci (es. amiodarone, litio, interferone)
- Recente tiroidite

# CAUSE PRINCIPALI DELL'IPOTIROIDISMO SECONDARIO

(deficit di TSH):

- Pregressi traumi ed interventi chirurgici sull'ipofisi
  - Tumori
  - Pregressa radioterapia
  - Sella vuota
  - Flogosi (es. meningite, aracnoidite, sarcoidosi)
  - Danno vascolare da parto
- 
-

# SOGGETTI NEI QUALI VI E' UNA ELEVATA PROBABILITA' DI TROVARE UNA TIROIDITE CRONICA (e quindi un IPOTIROIDISMO):

Familiari di I° grado di P. con tireopatie autoimmuni  
50%

## Pazienti

- con altre malattie autoimmuni (gastrite cronica, Addison, diabete tipo 1, vitiligine, celiachia, miastenia gravis, sclerosi multipla, alopecia, epatite cr. autoimmune, cirrosi biliare, LES, AR, S. di Sjogren,...)
- con anomalie cromosomiche ( S. di Down, S. di Klinefelter, S. di Turner, policistosi ovarica)
- orticaria cronica
- abortività singola o multipla
- prima e durante terapia con IFN, amiodarone e litio.

## SINTOMATOLOGIA:

rallentamento psichico, astenia, difficoltà di concentrazione, sonnolenza soprattutto postprandiale, aumento di peso, **intolleranza al freddo, stipsi, depressione, pelle secca, irregolarità mestruali, sterilità, impaccio e dolore muscolare, bradicardia, ipercolesterolemia, voce roca,...**

---

---

NB. Alcune delle tabelle riportate in questa presentazione sono basate su chiare raccomandazioni derivate da evidenze scientifiche.

Mi sono avvalso soprattutto di quanto contenuto in:

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLE MALATTIE TIROIDEE  
elaborato dall'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari – Regione Piemonte – novembre 2010

LINEE GUIDA AZIENDALI PER LA GESTIONE DELLA PATOLOGIA TIROIDEA - Gruppo di lavoro multidisciplinare  
Coord. Dr Farabegoli – Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna – giugno 2010

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE  
MALATTIE DELLA TIROIDE a cura dell'UO di Endocrinologia  
dell'Ospedale Niguarda, Milano

IPOTIROIDISMI: DALLA FISIOPATOLOGIA AL TRATTAMENTO Servizio Sanitario Nazionale  
Regione Veneto UO di Endocrinologia Malattie Metaboliche e Servizio di Diabetologia ULSS 6  
VICENZA - maggio 2005.

# IN CASO DI SOSPETTO IPOTIROIDISMO

## RICHIEDERE TSH ED FT4

Il dosaggio del **TSH** ci fornisce l'indicatore più sensibile e specifico dello stato funzionale tiroideo. Il dosaggio di **FT4**, che non risente delle variazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei, è un indice dell'attività secretoria della tiroide. Per effetto del "feed back" negativo esistente tra ormoni tiroidei e TSH nelle fasi iniziali dell'ipotiroidismo il TSH è aumentato mentre il FT4 è ancora normale.

L'associazione dei due test elimina gli errori dovuti all'interpretazione del solo TSH e diagnostica i casi di ipotiroidismo subclinico.



# DISCRIMINARE TRA IPOTIROIDISMO PRIMITIVO E SECONDARIO

La forma primitiva è la più frequente.

La forma secondaria, da malattie ipofisarie o ipotalamo ipofisarie, prevede FT4 basso con TSH basso o normale.

## NON RICHIEDERE FT3

FT3 è spesso normale anche quando il Paziente è ipotiroideo clinicamente e presenta FT4< e TSH>



## RICHIEDERE AC. ANTI TPO

Espressione di autoimmunità tiroidea, positivi nel 90-95% dei casi di tiroidite di Hashimoto, che è la causa principale di ipotiroidismo primitivo.

L'associazione tra TSH> ed alti titoli di ac. anti TPO è prognostica di evoluzione verso ipotiroidismo conclamato.

In caso di positività non ripetizione del dosaggio in corso di trattamento poichè, qualunque sia la loro variazione, non possono modificare l'indicazione alla terapia o il dosaggio scelti.

Se negativi, la loro ripetizione può essere utile a scopo diagnostico.

## NON RICHIEDERE SCINTIGRAFIA TIROIDEA

Nell'ipotiroidismo di qualunque causa c'è indicazione alla terapia sostitutiva e l'esame è influente per la decisione terapeutica-



# INDICAZIONE AL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO

Il trattamento è obbligatorio

. con TSH > 10 microUI/mL

Il trattamento dovrebbe essere fatto:

. con TSH tra 4,5 e 10 microUI/mL

- nelle donne in gravidanza o che intendono iniziare una gravidanza
- in P. con infertilità o abortività
- in P. con gozzo
- in P. con Ac anti tiroide o con tiroidite cronica
- in P. con diabete mellito e/o dislipidemia
- in P. obesi e/o con fattori di rischio per aterosclerosi
- in P. con astenia, sonnolenza, aumento di peso
- nei casi che non recuperano o peggiorano la loro funzione dopo 6 mesi di follow up

# ESISTE GENERALE CONSENSO A TRATTARE L'IPOTIROIDISMO CLINICO CON LEVOTIROXINA

(EUTIROX cp. 25-50-75-100-125-150-175-200 mcg.)

(1-1,8 mcg/kg/die nelle forme autoimmuni;  
fino a 2 mcg/kg/die nelle forme atireosiche)

- rende possibile trasformazione di T4 in T3 in modo fisiologico
  - a differenza degli estratti di tiroide, che presentano oscillazioni dei tassi ematici di FT4 ed FT3 durante il giorno, offre buona stabilità del tasso ematico di FT4.
  - la terapia con T3 va riservata a pochi casi in cui la terapia con T4 non sia sufficiente a ridurre il TSH; l'emivita del T3 è rapida per cui ci possono essere nella giornata oscillazioni con picchi e rapide ricadute (TITRE -liotironina; cp. 20 mcg – 2-3 somm/die – dose iniziale 10-20 mcg, dose richiesta 80-100 mcg/die).
- 
-

# CORREZIONE GRADUALE DELL'IPOTIROIDISMO

Iniziare LT4 a dosi basse (0,6-1,2 mcg/kg/die)

In adulti in buone condizioni fisiche si può iniziare il trattamento con 50 mcg/die.

Se associate patologie cardiache, nei molto anziani 12,5 mcg/die o a dì alterni.

Dosi incrementate gradualmente (ogni 1-2 settimane).

La lunga emivita della LT4 permette una sola somministrazione giornaliera, al mattino a digiuno, 15-20' prima di colazione, per evitare interferenze nell'assorbimento.



Il giorno del controllo della funzionalità tiroidea assumere LT4 dopo il prelievo.

Distanziare l'assunzione di resine, ferro, calcio, inibitori di pompa protonica.

Variazioni di peso comportano variazioni di dosaggio.

Sospettare celiachia se necessarie dosi elevate.



Necessarie almeno 6 settimane per piena risposta del TSH alle variazioni determinate dalla terapia.

Ottenuta la normalizzazione del TSH controlli ad intervalli tanto più distanziati quanto più il TSH si mantiene stabile (6-12 mesi).

I Paz. tiroidectomizzati, stabili come peso, richiedono un controllo annuale.

Adeguare la frequenza dei controlli alle eventuali variazioni cliniche.

Nell' **ipotiroidismo secondario** obiettivo della terapia è mantenere l' FT4 nel range medio-alto della norma (il TSH in questo caso non è affidabile perchè non risente della terapia).

---

---

# INTERFERENZE FARMACOLOGICHE CON LT4

Insulina ed ipoglicemizzanti orali: LT4 può ridurre loro effetto ipoglicemizzante.

Anticoagulanti orali: LT4 può ridurre loro legame con le proteine plasmatiche potenziandone l'effetto.

Colestiramina, ferro, alluminio, calcio gluconato, estrogeni ne riducono l'assorbimento.

Furosemide ad alte dosi, salicilati, clofibrato possono spiazzare LT4 dalle proteine plasmatiche potenziandone l'effetto.

---

---

# LITIO

Effetti collaterali su tiroide, cuore, reni, sistema emopoietico

**TIROIDE:** impedisce rilascio ormoni tiroidei e può causare ipotiroidismo (7-9%) e gozzo (5%), soprattutto nel sesso femminile.

Nel 30% dei trattati il TSH aumenta.

Se sintomatologia levotiroxina. Alcuni Autori consigliano trattamento in tutti i Pazienti con TSH>.

Nei soggetti trattati con Carbolithium o Litio carbonato controllo TSH ogni 6-12 mesi.

# TIREOPATIE AUTOIMMUNI E IFN

Prima del trattamento con IFN per HCV cronica circa il 12% dei Paz. ha Ac. antitiroide con o senza alterazioni cliniche o biochimiche della funzionalità tiroidea.

Durante o dopo il trattamento:

- una parte dei P. incrementa il titolo anticorpale e il 50% dei casi positivi sviluppa disfunzione tiroidea subclinica o clinica;
- il 9-40% dei soggetti sieronegativi subisce una sieroconversione con ipo o ipertiroidismo;
- sieronegativi possono subire un effetto “tossico diretto” dell'IFN con ipo o ipertiroidismo.

La sospensione del trattamento può indurre la remissione della disfunzione tiroidea e/o un calo degli AC. anti tiroide.

# AMIODARONE

Iodio: 35 mg/100 mg. di sostanza.

Iodio liberato per deiodinazione: 10%

Fabbisogno iodico giornaliero: 150-200 mcg.

Distribuzione tissutale: fegato, tessuto adiposo, polmone, reni, cuore, muscolo, tiroide, SN.

Emivita: 40-55 giorni.

## EFFETTI COLLATERALI:

Depositi corneali (100%), dispepsia (80%), fotosensibilità (55-75%), sintomi neurologici (tremori, atassia, neuropatia periferica) (48%), anomalie indici epatici (25%), disfunzione tiroidea (14-18%), interstiziopatia polmonare (10-13%), epididimite (11%), aritmia ipocinetica (2-3%).

Per le sue caratteristiche di composto iodato, la sua lunga emivita, interferisce con la funzione tiroidea nonostante l'adozione di "finestre terapeutiche".

Nelle aree geografiche a normale apporto iodico determina più spesso ipotiroidismo (5% Italia, 22% Stati Uniti).

Nelle zone di endemia gozzigena è causa soprattutto di tireotossicosi (10% Europa, 2-3% Stati Uniti) con M/F di 3:1.

Essendo un derivato benzofuranico, che è analogo della tiroxina, compete con le desiodasi periferiche, epatica ed ipotalamo-ipofisaria, che trasformano la T4 in T3.

Durante la terapia riscontro di valori modicamente elevati di FT4 con basso FT3, TSH ai limiti della norma: ciò non richiede accorgimenti specifici (tali alterazioni si evidenziano durante i primi 3 mesi di terapia).



## IPERTIROIDISMO

Eccessiva sintesi di ormoni tiroidei

Eccessivo carico di iodio con effetto citotossico diretto

TIREOTOSSICOSI tipo 1

TIREOTOSSICOSI tipo 2

## IPOTIROIDISMO

F/M 5:1

Predilige le età più avanzate soprattutto se Ac. anti TPO presenti.

Di solito modesta sintomatologia.

E' stato osservato un blocco dei recettori periferici della FT3 con ipotiroidismo tissutale.



# TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO DA AMIODARONE

- L'amiodarone può in genere essere continuato
  - Il trattamento sostitutivo va condotto con L-tiroxina
  - Il TSH va mantenuto ai limiti superiori della norma per evitare il pericolo di sovradosaggio (essendo in genere i Pazienti anziani e/o cardiopatici)
  - Se si può sospendere il farmaco in genere l'ipotiroidismo è reversibile (può persistere se coesiste una patologia tiroidea autoimmune sottostante)
  - Un breve ciclo (10-30 giorni) di perclorato di potassio (PERTIROID) può accelerare il ripristino dell'eutiroidismo.
- 
-

# GRAVIDANZA E TIROIDE

Durante la gravidanza la funzione tiroidea può modificarsi per:

- aumentate richieste di ormoni tiroidei e di iodio con evoluzione verso l'ipotiroidismo se i meccanismi compensatori non sono adeguati
- effetto TSH simile della beta HCG durante il primo trimestre con riduzione (quasi sempre transitoria) del TSH al di sotto della norma
- modifiche del sistema immunitario per cui P. con autoimmunità tiroidea positiva e ipertiroidismo possono andare incontro a normalizzazione per aumento della "tolleranza immunitaria", mentre P. con funzione tiroidea precedentemente normale possono presentare un aumento del TSH che richiede trattamento; inoltre la presenza di Ac. anti tiroide può essere correlata con diminuita fertilità, aumento dell'abortività e rischio di tiroidite post-partum.

L'ipotiroidismo materno non trattato espone il feto a danni cerebrali e deficit di sviluppo, per cui sono importanti diagnosi e trattamento precoci !

---

---

# TERAPIA IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

- Consigliare integrazione iodica (150-200 mcg)
- in P. già in trattamento sostitutivo aumentare dose LT4 del 25-30% al riscontro della gravidanza per aumento del fabbisogno di ormoni tiroidei dovuto alla presenza del feto e controllare TSH ed FT4 ogni 4-6 settimane
- nel riscontro di ipotiroidismo in gravidanza somministrare L-T4 **QUANTO PRIMA ed IN MANIERA PIU' VELOCE POSSIBILE** per raggiungere lo stato di eutiroidismo.  
Dose LT4 sostitutiva completa in P. con Ac. anti TPO fino a 1,9 microg/kg/die. Paz. con storia di tiroidectomia dose più alta (2-2,3 microg/kg/die).  
Alcuni autori consigliano di iniziare la terapia somministrando in dose unica una quantità di LT4 equivalente al fabbisogno di 3 giorni per poi continuare con la dose giornaliera.

CONTROLLARE FUNZIONALITA' TIROIDEA DOPO PARTO E DURANTE ALLATTAMENTO.

---

---

## CONSIGLI UTILI PER CHI INIZIA O HA INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA.

- controllare TSH e AC. anti TPO soprattutto se ha altre patologie autoimmuni o familiari di I° grado con tireopatie autoimmuni
- nel caso di ipotiroidismo grave ricercare anche Ac. anti recettore TSH
- in caso di ipotiroidismo o di TSH > 2,5 iniziare terapia ormonale sostitutiva
- in caso di Ac. anti TPO positivi e TSH < 2,5 controllare TSH ogni 2 mesi durante la gravidanza e a 3-6-9 mesi dopo il parto (rischio di tiroidite post-partum)
- in caso di Pazienti in terapia sostitutiva con LT4 prima della gravidanza controllare il TSH ogni 2 mesi circa per adeguare la terapia sostitutiva.

# FREQUENZA DI MALATTIE AUTOIMMUNI TIROIDEE (MAT) NELLE PRINCIPALI MALATTIE AUTOIMMUNI (in ordine decrescente)

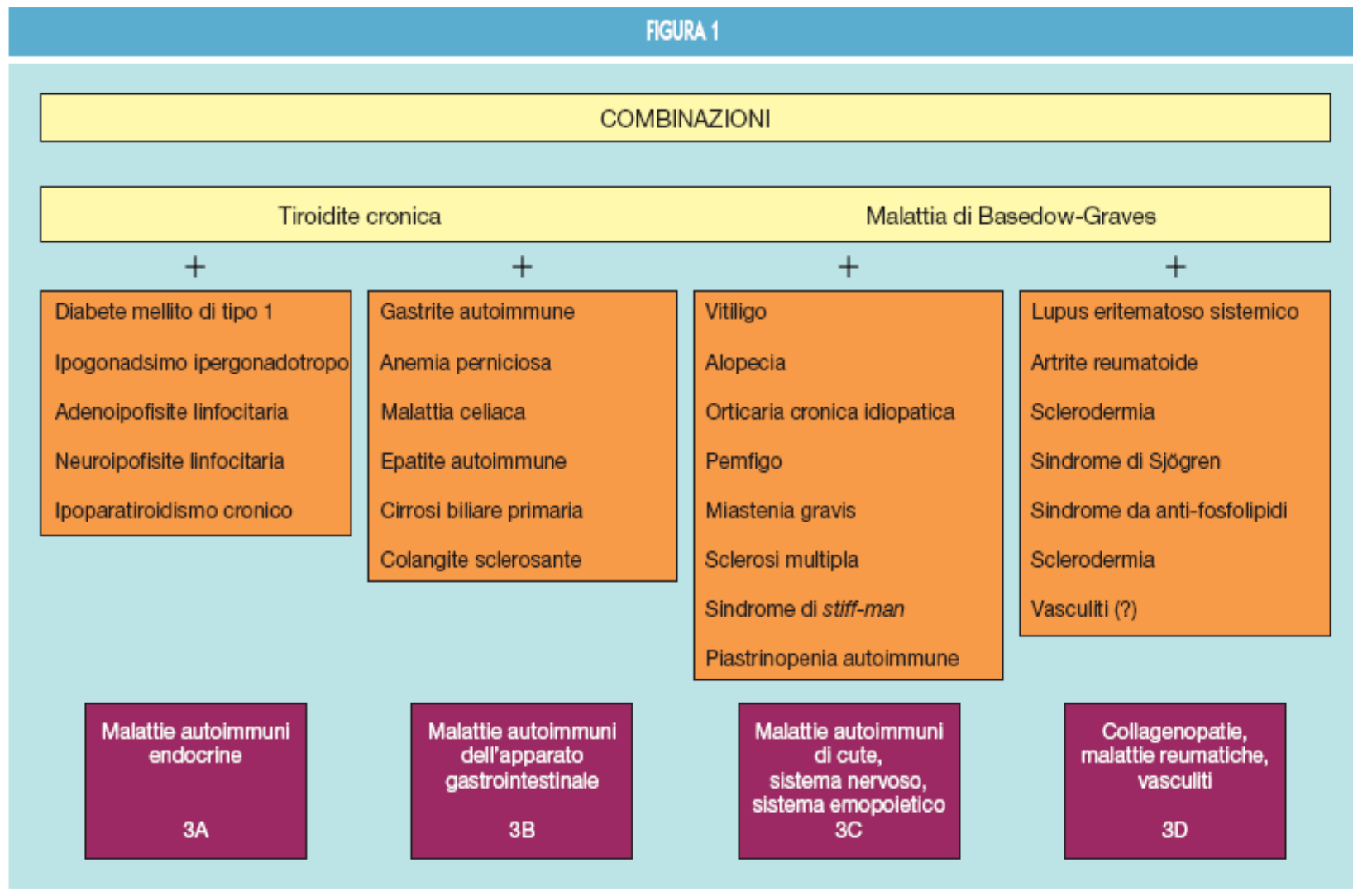
Gastrite autoimmune	50%
Vitiligine	8-55%
Malattia celiaca	17-48%
Diabete tipo 1	5,5-46%
Cirrosi biliare primitiva	26-43%
Anemia perniciosa	38%
Artrite reumatoide	10,2-38%
S. di Sjogren	29-34%
Orticaria cronica idiopatica	5-34%
LES	4,4-31%
Trombocitopenia autoimmune	8-18%
Epatite cronica autoimmune	8-12%

L'ENDOCRINOLOGO  
Vol.10 Dicembre 2010

# Sindrome autoimmune multipla di tipo 3: una galassia in espansione

Corrado Betterle\*, Fabio Presotto\*\*

Figura 1 – Spettro della sindrome autoimmune multipla (MAS) di tipo 3.



**GRAZIE**

Fabio Ladini

