

Ipotiroidismo e Ipertiroidismo Subclinici

Maria Simoncini

**U.O.C. Endocrinologia, Malattie
Metaboliche e Diabetologia
Ospedale Regionale S. Bortolo,
ULSS n. 6 - VICENZA**



Definizione di Ipotiroidismo Subclinico

- Elevato valore di TSH
- Normali valori di FT3 ed FT4

2 gruppi:

Pazienti con lieve aumento di TSH: 4.5 – 10 mUI/L

Pazienti con più severo aumento di TSH > 10 mUI/L

Range di normalità del TSH Laboratorio ULSS n. 6: **0.45 – 3.70 mUI/L**

Epidemiologia dell'Ipotiroidismo Subclinico (SH)

Le statistiche dipendono dai limiti superiori di normalità dei laboratori, dall'età delle coorti esaminate, dalla disponibilità di jodio nelle aree studiate.

- 4.3% nel NHANES III (età > 12 aa; TSH > 4,5 mUI/L)
- 9.3% nel British Wickham Study (TSH > 10 UI/L)
- 8.5% nel Colorado Thyroid Survey (TSH > 5 mUI/L)
- 20-24% in Ungheria e Islanda aree ad alto apporto jodico

In sintesi: prevalenza dal 4 al 24%

Cause di Ipotiroidismo Subclinico Persistente

- Tiroidite cronica autoimmune
- Persistente elevazione del TSH nella tiroidite subacuta, tiroidite post-partum, tiroidite silente
- Danno alla tiroide: tiroidectomia parziale o altra chirurgia del collo, radio-jodio, radioterapia del collo o del capo
- Farmaci: jodio o farmaci contenenti jodio (amiodarone o mezzi di contrasto), litio-carbonato, citochine (specie interferone ✓), aminoglutetimide, etionamide, sulfonamidi, e sulfaniluree
- Inadeguata terapia sostitutiva per ipotiroidismo conclamato (inadeguato dosaggio, non compliance, interazioni farmacologiche)
- Infiltrazione tiroidea (amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, tiroidite di Riedel, cistinosi, AIDS, linfoma tiroideo primario)
- Ipotiroidismo centrale con alterata attività biologica del TSH
- Sostanze tossiche, agenti industriali ed ambientali
- Mutazioni del gene del recettore del TSH; mutazioni del gene G ✓
- Deficit di Jodio

Cause di Aumento del TSH non Dipendenti dalla Tiroide

- Problemi nei dosaggi di Laboratorio
- Anziani
- Obesità
- Adenoma ipofisario TSH-secernente
- Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei
- TSH con ridotta attività biologica
- Ridotta funzione renale
- Insufficienza surrenalica non trattata
- TSH al di fuori del range di normalità del Laboratorio ma normale per l'individuo (i range di normalità dei laboratori comprendono il 95-97.5% della popolazione)

Cause di Transitorio Aumento del TSH

- Variazione circadiana
- Fase di recupero da malattia non tiroidea
- Dopo sospensione della terapia con levotiroxina
- Ipotiroidismo transitorio post-tiroidite

Range di Normalità del TSH

- Le variazioni del range di Normalità possono dipendere da:
 - Età
 - Etnia
- Non dipendono dal sesso, dalla presenza di Ac antiTPO e dall'escrezione urinaria di jodio

STORIA NATURALE DELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

- Nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo subclinico rimane stabile nel tempo (70-80% a 10 anni),
- in una piccola percentuale può regredire
- ma in percentuali variabili evolve verso l'ipotiroidismo conclamato. E questa evolutività è più frequente nelle forme autoimmuni (AbTPO positivi), nel sesso femminile e se i livelli iniziali di TSH sono più elevati

Definizione di Ipertiroidismo Subclinico

- Valore di TSH ridotto
- Normali valori di FT3 ed FT4

2 gruppi:

1. Pazienti con TSH inferiore alla norma ma ancora dosabile
2. Pazienti con TSH indosabile (es: < 0.05 mUI/L)

Range di normalità del TSH Laboratorio ULSS n. 6: **0.45 – 3.70 mUI/L**

Epidemiologia dell'Ipertiroidismo Subclinico (SH)

Le statistiche dipendono dai limiti di normalità dei laboratori,
dall'età delle coorti esaminate, dalla disponibilità di jodio nelle aree studiate.

NHANES III (età > 12 aa)¹

TSH < 0.1 mUI/L: 0.7 %

TSH < 0.4 mUI/L: 3.2%

PESCOPAGANO (età > 70 a)²

TSH < 0.4 mUI/L: 15 %

TAYSIDE, SCOTLAND (età > 18 a)³

TSH < 0.4 mUI/L: 0.63%

Cause di Ipertiroidismo Subclinico

Cause endogene

Morbo di Basedow

Adenoma tiroideo autonomamente funzionante

Gozzo multinodulare

Cause esogene

Eccessiva terapia sostitutiva con ormone tiroideo

Assunzione intenzionale di terapia con ormoni tiroidei

Cause di Tireotossicosi

❖ Tireotossicosi associata a normale o elevata radiocaptazione

- Morbo di Basedow
- Adenoma tossico o Gozzo Tossico Multinodulare
- Malattia trofoblastica
- Adenomi ipofisari TSH-secernenti
- Resistenza all'ormone tiroideo (Mutazione del recettore T3)

❖ Tireotossicosi associata con quasi assente captazione

- Tiroidite silente
- Tiroidite da Amiodarone
- Tiroidite subacuta (granulomatosa o di De Quervain)
- Tireotossicosi iatrogena
- Ingestione factitia di ormone tiroideo
- Struma ovarii
- Tiroidite acuta
- Metastasi estese da cancro follicolare della tiroide.

Importanza clinica delle disfunzioni tiroidee subcliniche – Motivazioni per la terapia

- La sintomatologia è molto sfumata e molto aspecifica e spesso non correlata all'entità dell'alterazione laboratoristica
- **Rischio Cardiovascolare**
- Effetti sullo scheletro
- Effetti sul tono psichico

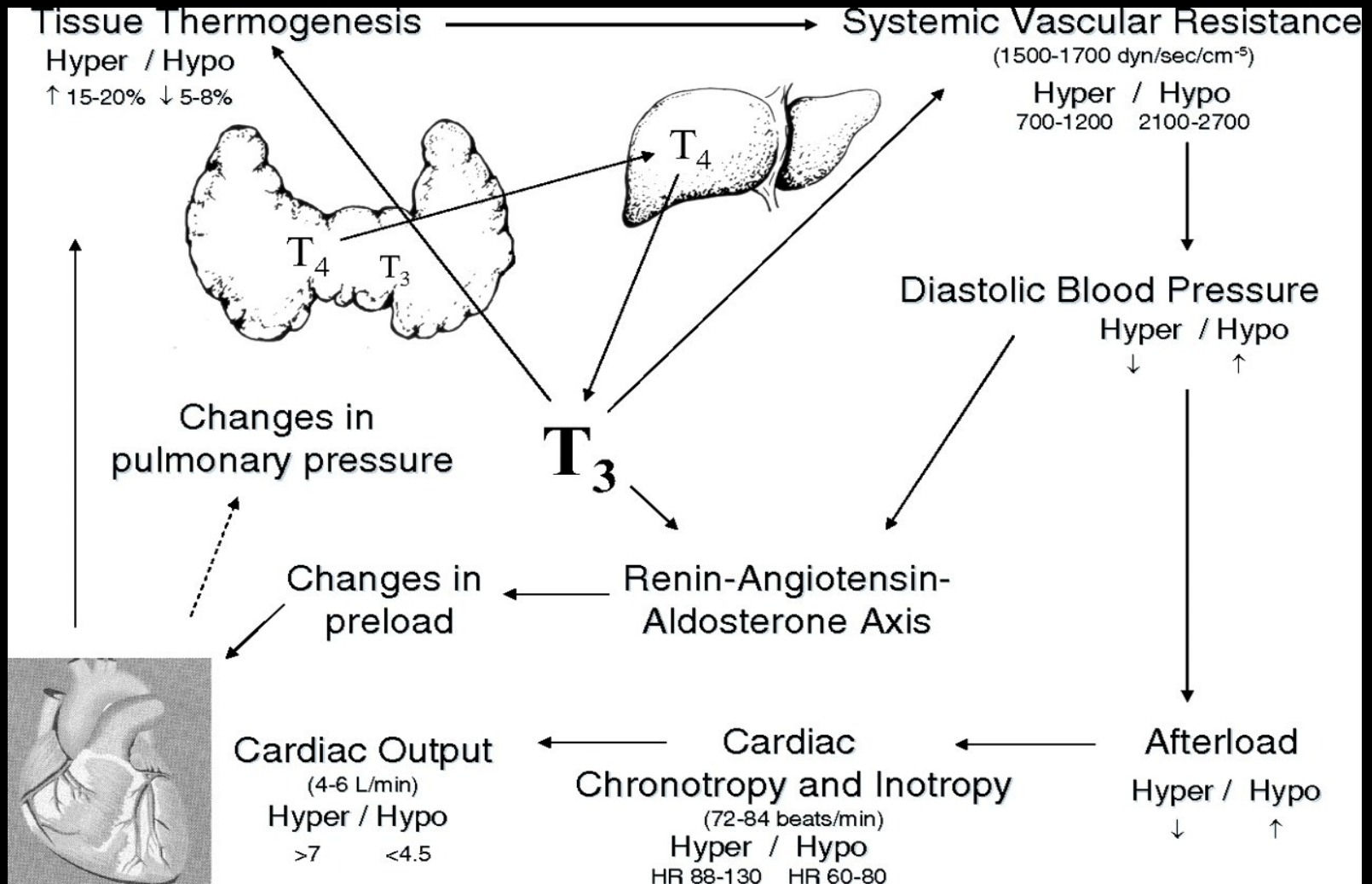
RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Puo' essere determinato da 2 variabili:

Cambiamento dell'emodinamica cardio-vascolare

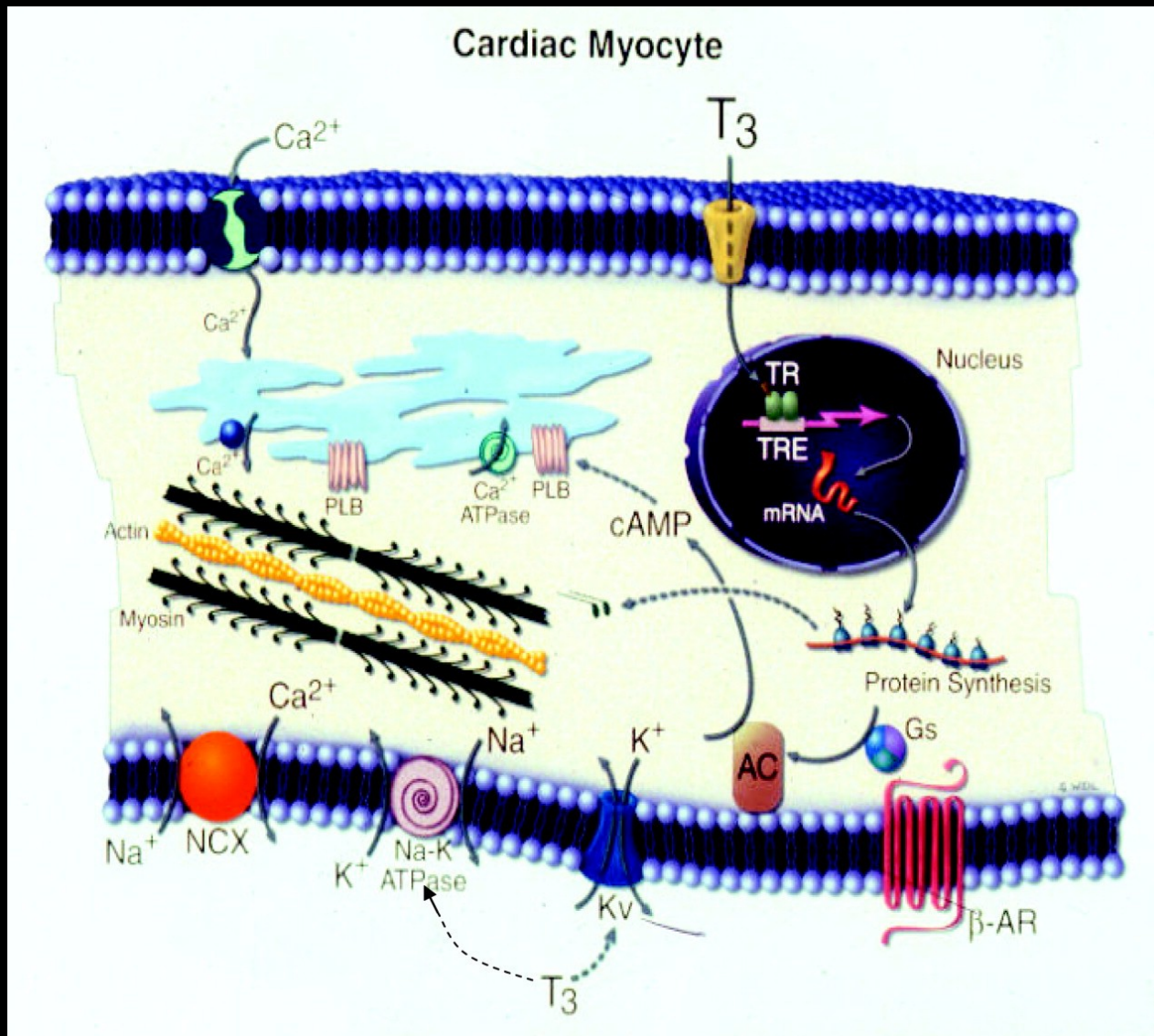
Aumentato rischio di aterosclerosi

Effects of thyroid hormone on cardiovascular hemodynamics



Klein I , Danzi S Circulation 2007;116:1725-1735

Effects on the cardiac myocyte.



Meccanismi di Disfunzione Diastolica nei Distiroidismi

Ipotiroidismo franco e subclinico

**Ridotta azione
periferica degli
ormoni tiroidei**



Alterata conduzione intracellulare
del calcio



Rallentato rilascio miocardico e
alterato riempimento diastolico del
ventricolo sx

Ipertirodismo franco e subclinico

**Aumentata massa
del ventricolo sx**



Alterato riempimento diastolico del
ventricolo sx

Ipotiroidismo subclinico e profilo lipidico

Nel **Wicham Survey** nessuna correlazione tra SHypo e iperlipidemia

Nel **NHANES III** la colesterolemia media era più elevata in pazienti con SHypo che nei controlli eutiroidei; nessuna differenza però per quanto riguarda HDL-CT e LDL-CT

Nel **Rotterdam Study** e nel **Nagasaki Study** il colesterolo totale era più basso nelle donne con SHypo che nelle donne eutiroidee

Nel **New Mexico Elder Health Survey** LDL-CT e HDL-CT erano più elevati nei pazienti con TSH > mUI/L rispetto ai controlli eutiroidei

Nel **Busselton Study** il colesterolo totale era significativamente più elevato in pazienti con SHypo che negli eutiroidei, ma la significatività veniva persa dopo aggiustamento per età e sesso.

IN CONCLUSIONE: Risultati molto contrastanti sulla relazione tra SHypo e quadro lipidico

Ipotiroidismo subclinico e fattori di rischio cardiovascolare

Abbiamo visto come sono controverse le relazioni tra lipidi e ipotiroidismo subclinico

Si segnalano altre possibili alterazioni non univocamente dimostrate:

Aumento dell'omocisteina

Alterazioni dei parametri della coagulazione

Aumento dei livelli di Proteina C-reattiva

Alterata funzione endoteliale

Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults

Table 5. Hazard Ratios for Events and Death by Thyroid Status*

	Subclinical Hyperthyroidism (n = 47)	Euthyroidism (n = 2639)	Subclinical Hypothyroidism (n = 496)	Hypothyroidism (n = 51)
Coronary heart disease				
Model 1	1.18 (0.74-1.88)	1.0	1.04 (0.87-1.23)	0.97 (0.59-1.59)
Model 2	1.04 (0.64-1.69)	1.0	1.07 (0.90-1.28)	0.93 (0.57-1.53)
Cerebrovascular disease				
Model 1	0.82 (0.39-1.73)	1.0	0.99 (0.78-1.26)	0.87 (0.42-1.78)
Model 2	0.70 (0.31-1.57)	1.0	1.01 (0.79-1.29)	0.86 (0.42-1.76)
Death due to vascular causes				
Model 1	1.02 (0.53-1.98)	1.0	1.14 (0.91-1.43)	0.88 (0.44-1.73)
Model 2	0.94 (0.49-1.83)	1.0	1.16 (0.92-1.46)	0.97 (0.49-1.92)
Death due to all causes				
Model 1	1.13 (0.76-1.70)	1.0	1.10 (0.95-1.27)	1.26 (0.84-1.89)
Model 2	1.08 (0.72-1.62)	1.0	1.14 (0.98-1.32)	1.43 (0.95-2.14)

*All data are presented as hazard ratio (95% confidence interval). See "Methods" section of text for thyroid category definitions. Model 1 is adjusted for age, sex, clinical cardiovascular disease at baseline, atrial fibrillation at baseline, and thyroid medication use during follow-up. Model 2 is additionally adjusted for race, smoking status, diabetes, low-density lipoprotein cholesterol, use of lipid-lowering medications, hypertension, body mass index, and C-reactive protein.

Non c'è alcuna associazione tra distiroidismo subclinico e eventi cardio e cerebrovascolari, mortalità da cause vascolari e mortalità per tutte le cause

Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults

Table 3. Incidence of Atrial Fibrillation in Participants Without Atrial Fibrillation at Baseline, by Thyroid Status*

	Subclinical Hyperthyroidism	Euthyroidism	Subclinical Hypothyroidism	Hypothyroidism
No. at risk	43	2502	472	49
No. of events	22	703	142	11
Incidence (95% CI) per 1000 person-years	67.0 (44-102)†	31.0 (28.8-33.4)	33.6 (28.5-39.6)	25.2 (13.9-45.5)
Hazard ratio (95% CI)				
Model 1‡	2.18 (1.42-3.33)	1.0	1.11 (0.92-1.34)	0.88 (0.48-1.63)
Model 2§	1.98 (1.29-3.03)	1.0	1.13 (0.94-1.36)	0.96 (0.52-1.79)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*See "Methods" section of text for thyroid category definitions.

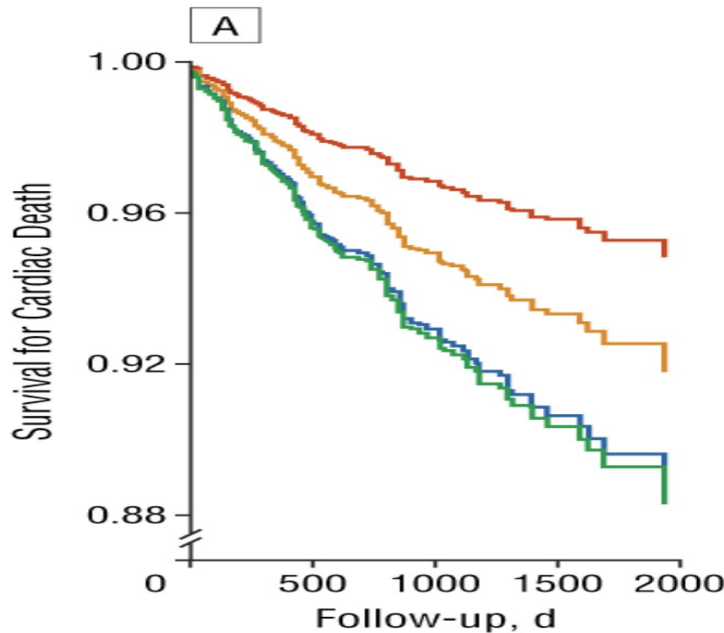
† $P < .001$ for comparison with euthyroidism category; $P = .001$ after adjustment for age and sex.

‡Model 1 is adjusted for age, sex, clinical cardiovascular disease at baseline, and thyroid medication use during follow-up.

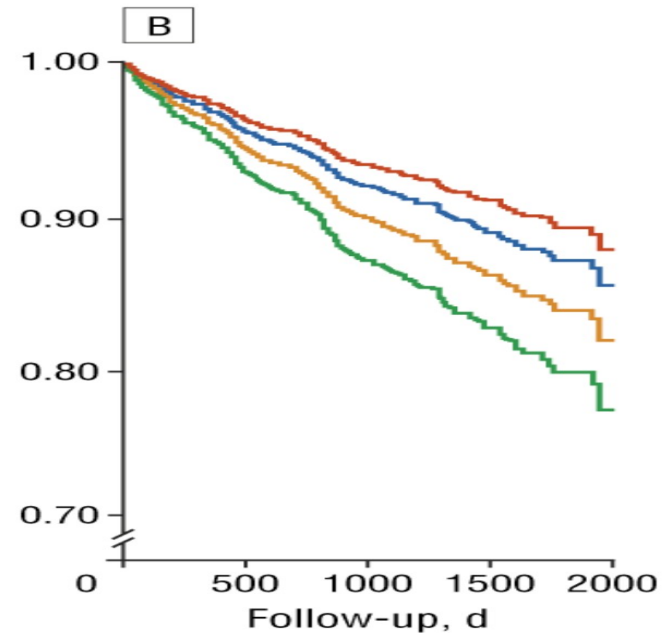
§Model 2 is adjusted for the covariates listed for model 1 plus left atrial size, systolic blood pressure, fasting glucose, history of valvular disease, and use of diuretics or β -blockers.

Il rischio di Fibrillazione Atriale nei pazienti con Ipertiroidismo Subclinico è doppio rispetto a quelli eutiroidei

MORTALITA' TOTALE E CARDIACA NELLA DISFUNZIONE TIROIDEA SUBCLINICA



No. at Risk				
Euthyroidism	1868	1854	1843	1840
Subclinical hyperthyroidism	200	194	193	193
Subclinical hypothyroidism	93	92	90	90
Low T ₃	881	859	855	854



No. at Risk				
Euthyroidism	1834	1796	1775	1765
Subclinical hyperthyroidism	193	183	181	181
Subclinical hypothyroidism	93	92	90	89
Low T ₃	849	811	798	794

Legenda: A) curve di Kaplan – Meier di mortalità cardiaca
 B) " " " mortalità totale

Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients

Table 3. Hazard Ratios for Cardiac and Overall Deaths by Thyroid Status ^a

Variable	Euthyroidism (n = 1905)	Subclinical Hypothyroidism (n = 208)	Subclinical Hyperthyroidism (n = 98)	Low T ₃ (n = 910)
Cardiac deaths, No. (n = 147)	65	15	8	59
Hazard ratio (95% CI)	1 [Reference]	2.40 (1.36-4.21)	2.32 (1.11-4.85)	1.63 (1.14-2.33)
P value ^b		.02	.02	.007
Overall deaths, No. (n = 295)	140	27	9	119
Hazard ratio (95% CI)	1 [Reference]	2.01 (1.33-3.04)	1.22 (0.62-2.40)	1.57 (1.22-2.01)
P value		<.001	.56	<.001

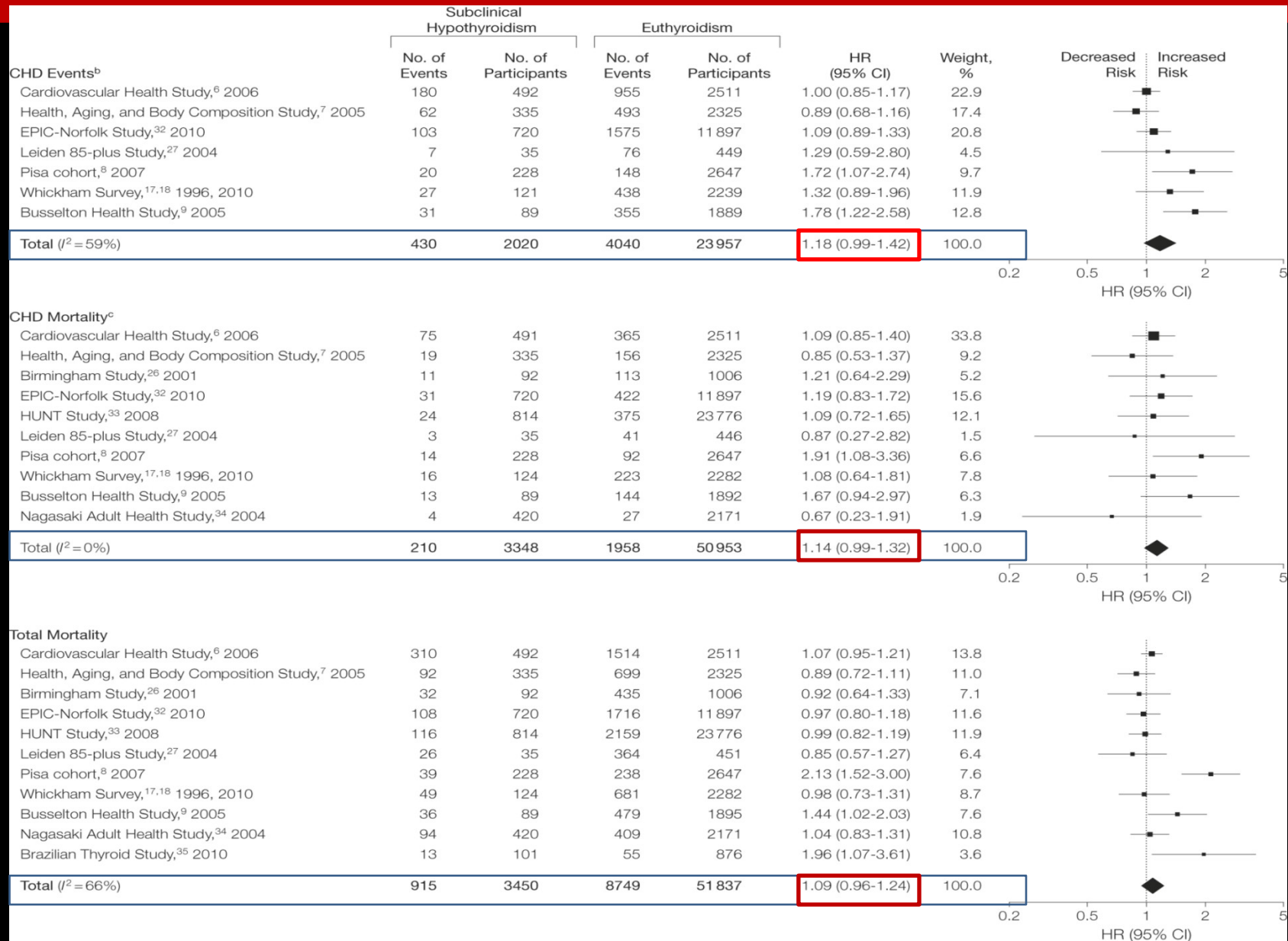
Abbreviations: CI, confidence interval; low T₃, low triiodothyronine syndrome.

^aSee the "Definition of Thyroid Status" subsection of the "Methods" section for thyroid category definitions. Factors included in the multivariate model were age, sex, ischemic and nonischemic heart disease, and levels of thyrotropin, free thyroxine, and free triiodothyronine.

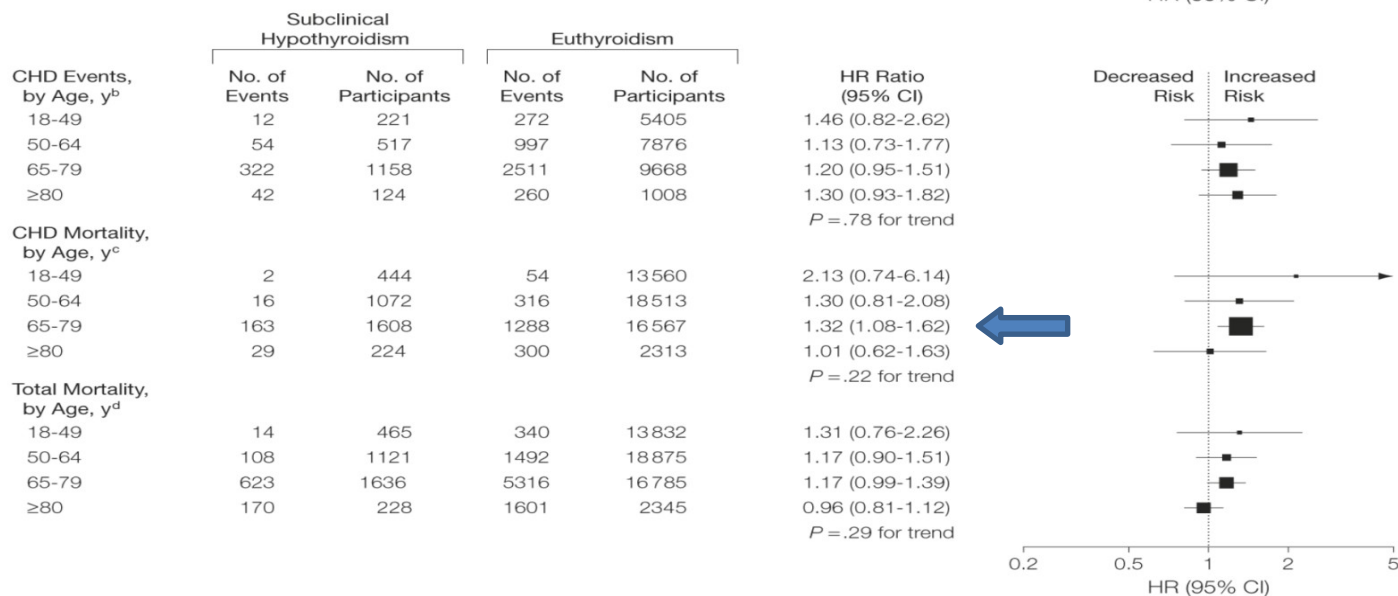
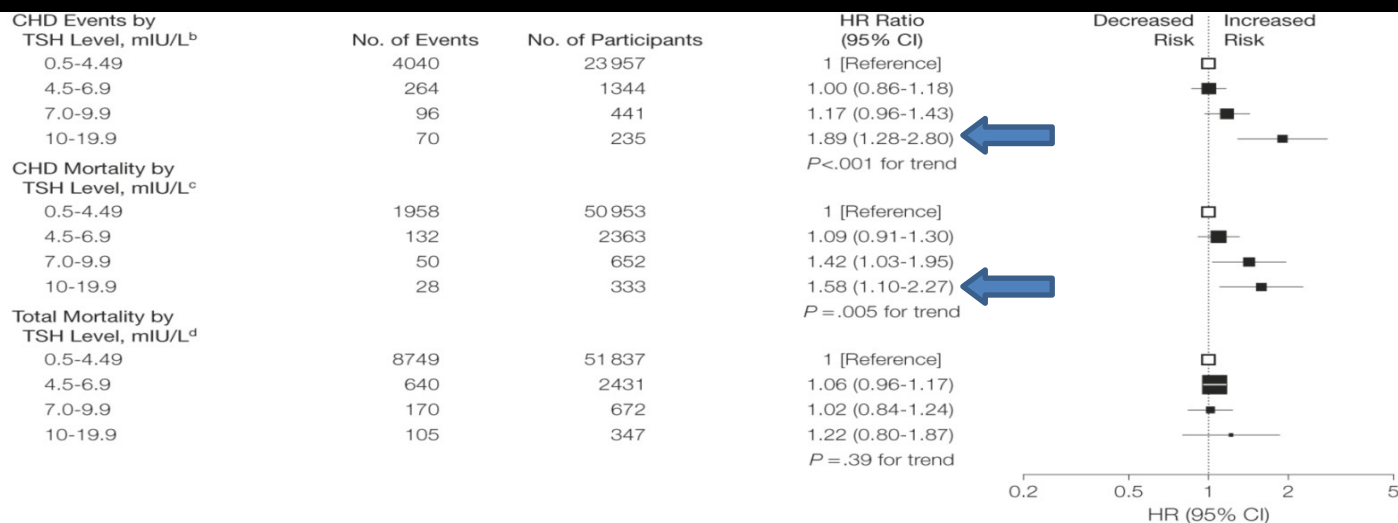
^bCompared with euthyroidism.

Il rischio di morte per cause cardiovascolari è aumentato nelle disfunzioni tiroidee subcliniche; la mortalità per tutte le cause è aumentata solo nell'ipotiroidismo subclinico

Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality



Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality



Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events

An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts

25390 participants . Euthyroidism was defined as TSH of 0.45 to 4.49 mIU/L

Subclinical hypothyroidism as TSH of 4.5 to 19.9 mIU/L with normal FT4

Subclinical hyperthyroidism as TSH <0.45 mIU/L, with normal FT4

	TSH: 4.5-6.9	TSH: 7-9.9	TSH: 10-19.9
HR (Hazard Ratio)	1.01	1.65	1.86
95% Confidence interval	0.81-1.26	0.84-3.23	1.27-2.72
P for trend	Not significant	Not significant	<u>P < 0.01</u>

	TSH: 0.10-0.44	TSH <0.10
HR	1.31	1.94
95% Confidence interval	0.88-1.95	1.01-3.72
P for trend	Not significant	<u>P = 0.047</u>

Circulation. 2012;126:1040-1049

SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease, Atrial Fibrillation and Mortality

52674 participants from 10 cohort

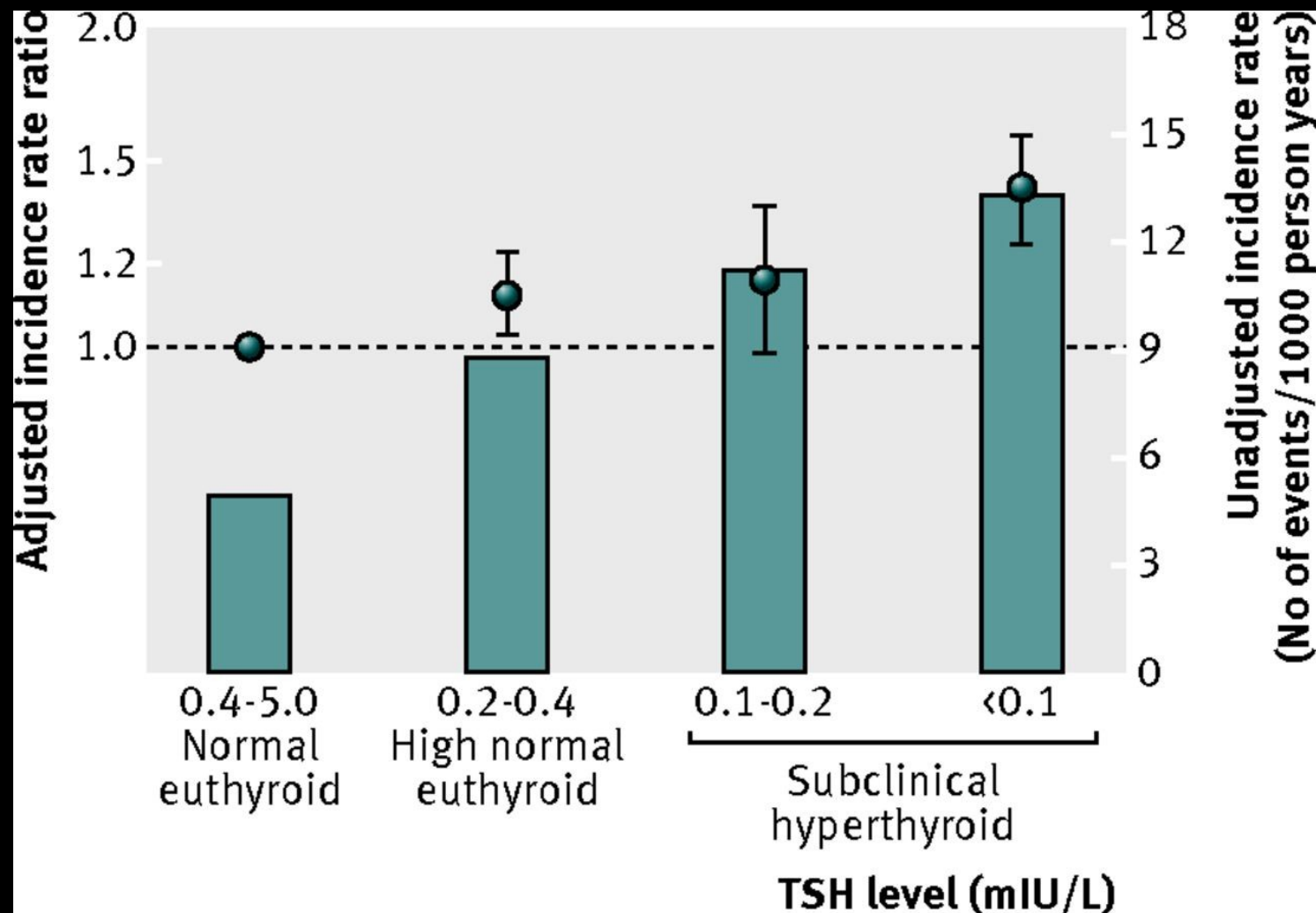
2188 (4.2%) had subclinical hyperthyroidism

	Total mortality	CHD mortality	CHD events	Atrial Fibrillation
HR (Hazard Ratio)	1.24	1.29	1.21	1.68
95% CI	1.06-1.46	1.02-1.62	0.99-1.46	1.16-2.43

Risks for CHD mortality and AF (but not other outcomes) **were higher for TSH lower than 0.10 mUI/L**, compared with TSH level between 0.1 and 0.44 mUI/L (for both value for trend < 0.03)

Arch Intern Med. 2012 May 28; (10): 799-809

Adjusted incidence rate ratios (box and whiskers) and unadjusted incidence rates per 1000 person years (bars) for atrial fibrillation by level of thyroid stimulating hormone (TSH) in euthyroid and subclinical hyperthyroid patients in study cohort.

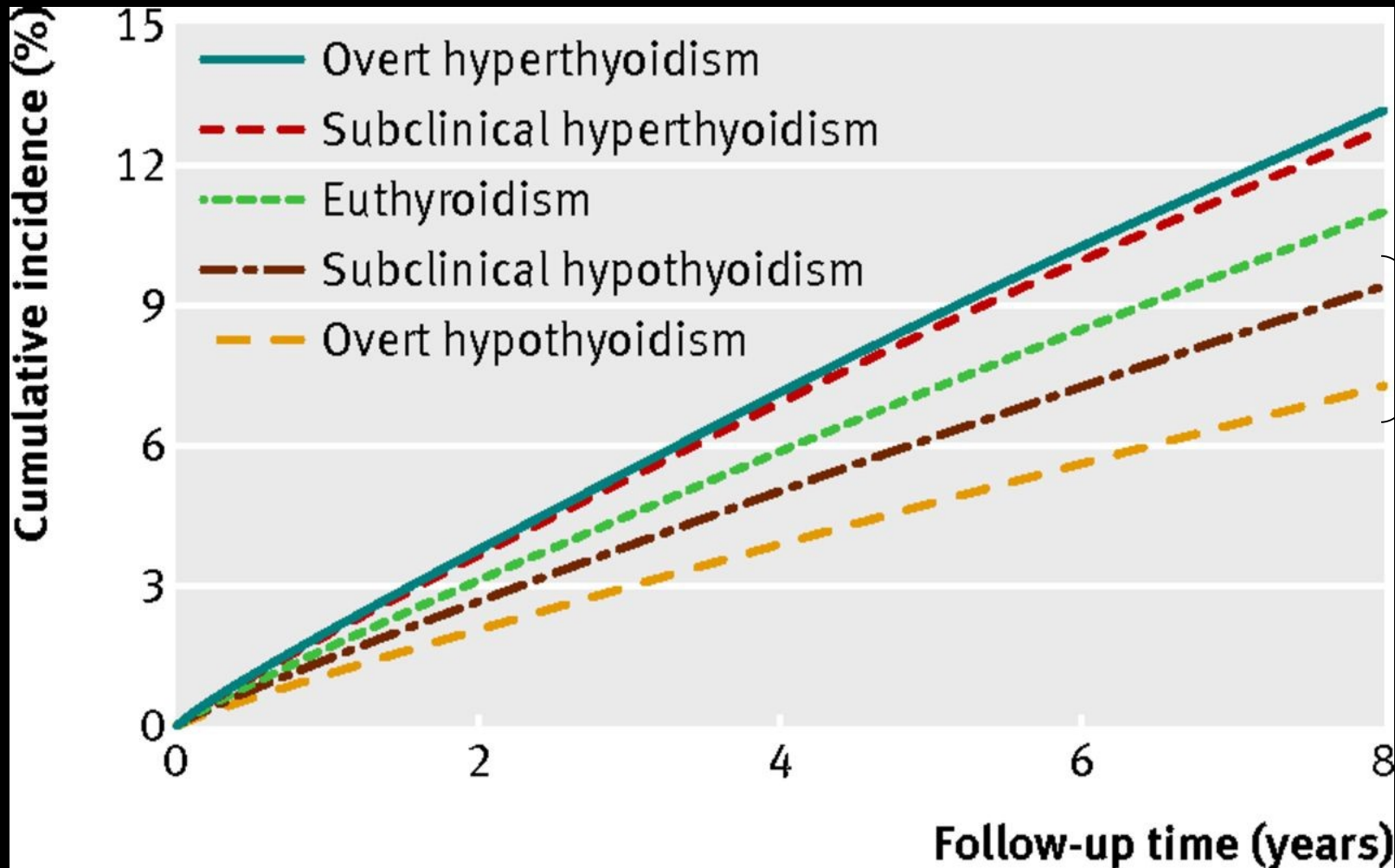


Selmer C et al. BMJ (Published 27 November 2012)

by British Medical Journal Publishin

BMJ

Cumulative incidence of atrial fibrillation in relation to thyroid dysfunction at baseline thyroid screening (age >65 years)



NB

Selmer C et al. BMJ 2012; (Published 27 November 2012)

BMJ

Perché trattare l'ipotiroidismo subclinico?

- Aumento del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari
- Aumento del rischio di scompenso cardiaco
- Aumento del rischio di mortalità cardiovascolare
- Aumento del rischio di morte per tutte le cause

Dati contrastanti con TSH tra 4.5-10 mUI/L

Dati concordi con valore di TSH > 10 mUI/L

Perché trattare l'ipertiroidismo subclinico?

- Aumento del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari
- Aumento di Fibrillazione Atriale
- Aumento del rischio di scompenso cardiaco
- Aumento del rischio di mortalità cardiovascolare
- Aumento del rischio di morte per tutte le cause
- ?????? Rischio di fratture
- ?????? Rischio di Demenza

Perché trattare l'ipertiroidismo subclinico?

- Aumento del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari
- Aumento di Fibrillazione Atriale
- Aumento del rischio di scompenso cardiaco
- Aumento del rischio di mortalità cardiovascolare
- Aumento del rischio di morte per tutte le cause
- ????? Rischio di fratture
- ????? Rischio di Demenza

Dati contrastanti con TSH tra 0.1-0.45 mUI/L

Dati concordi con valore di TSH < 0.1 mUI/L

Potenziali effetti sullo scheletro dell'Ipertiroidismo subclinico

- Aumento dei markers di turnover osseo
- Ridotta densità ossea in donne estrogeno-carenti in post-menopausa



Aumento del rischio di fratture in donne in post-menopausa

L'ipertiroidismo subclinico principalmente agisce sui siti scheletrici ricchi di osso corticale, in proporzione alla durata e alla gravità della soppressione del TSH, e alla presenza di altri fattori di rischio noti di perdita di osso.

L'uso di ormoni tiroidei in sé non aumenta il rischio di fratture se i livelli di TSH sono mantenuti nel range di normalità.

Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality

UK General Practitioner Research Database

(TSH: 5.01-10.0 mUI/L)

Follow up period: 7.6 years

N. 3093 younger individuals (40-70 yrs) with new subclinical hypothyroidism

N. 1642 older individuals (>70 yrs) “ “ “

52.8% and 49.9% of younger and older patients were treated with levothyroxine

Conclusions: Treatment of SCH with levothyroxine was associated with fewer IHD events in younger individuals, but this was not evident in older people.

An appropriately powered randomized controlled trial of levothyroxine in SCH examining vascular outcomes is now warranted.

Quando Trattare l'Ipotiroidismo Subclinico?

- TSH > 10 uUI/L : **sempre**
- Tra 4 e 10 uUI/L considerare:
 - Sintomi suggestivi per Ipotiroidismo
 - Presenza di Ac antiTPO
 - Evidenza di malattia cardiaca aterosclerotica
 - Scompenso cardiaco (??)
 - Fattori di rischio per tali patologie

Dosaggio Iniziale della Levotiroxina nell'Ipotiroidismo Franco

Il dosaggio giornaliero dipende da età, sesso, e massa corporea

Pazienti senza comorbidità	1.6 ugr/kg/die
Donne gravide	2.0-2.4 ugr/kg/die
Pazienti anziani	25-50 ugr/die
Pazienti con cardiopatia ischemica	12.5-25 ugr/die
Pazienti in terapia con farmaci interferenti	2.0 ugr/Kg/die

Dosaggio Iniziale della Levotiroxina nell'Ipotiroidismo Subclinico

25-75 ugr die - 30-60 min prima di colazione

25 ugr tra 4-8 uMI/L

50 ugr tra 8-12 uMI/L

75 ugr > 12 uMI/L

*DOPO 2 MESI SOLO MINIMI AGGIUSTAMENTI SONO NECESSARI
PER OTTENERE L'EUTIROIDISMO:*

Sufficienti incrementi di 12.5-25 ugr die

Causes of persistently elevated thyroid-stimulating hormone in a patient on levothyroxine replacement

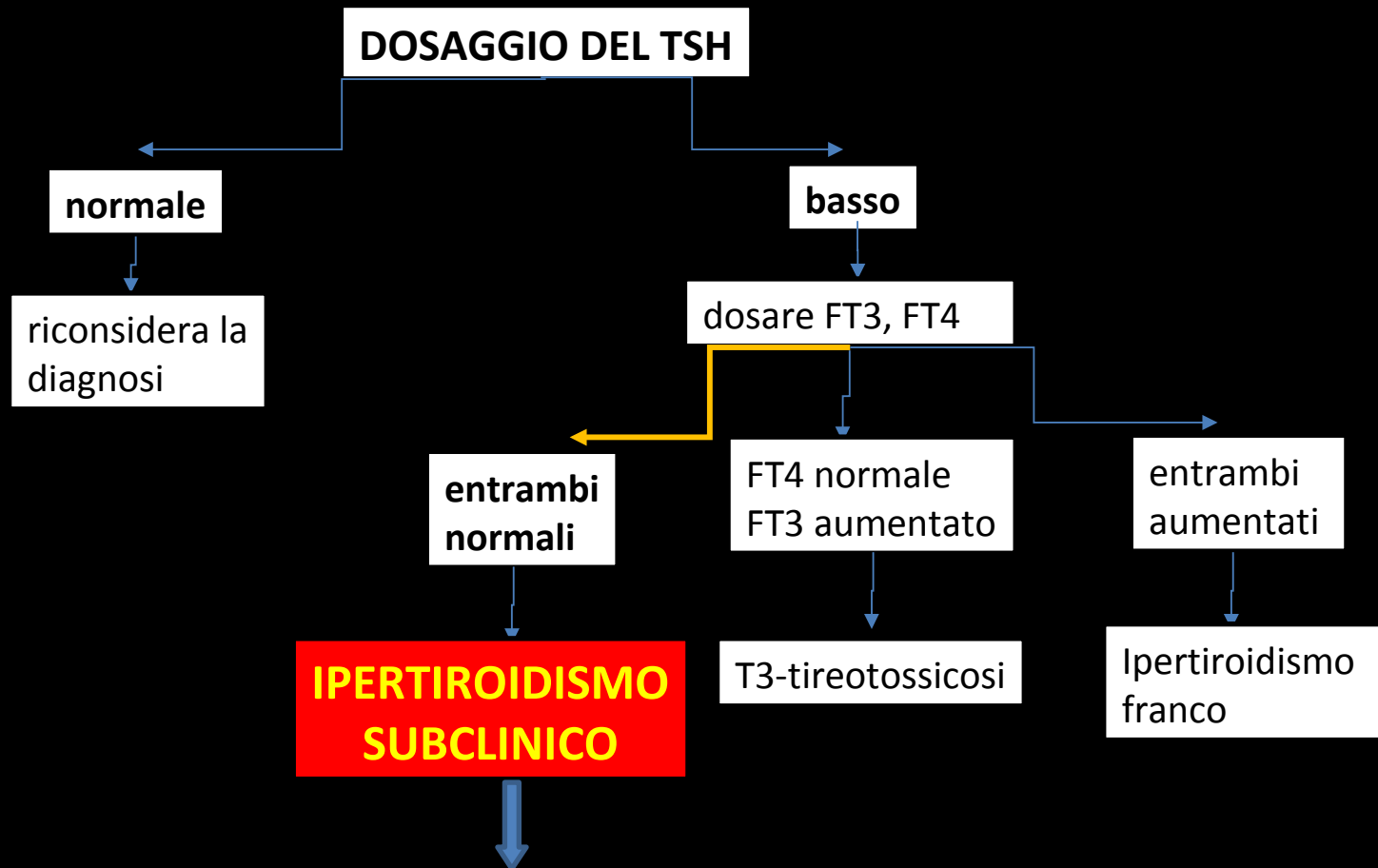
When the LEVOTHYROXINE DOSE is $> 2.5 \text{ ugr/Kg/die}$

- Inadequate levothyroxine dose
- Poor compliance with medication (biochemistry usually showing high thyroid-stimulating hormone with normal free T4)
- Interaction with concomitant drugs
- Taking levothyroxine with food
- Malabsorption
- Coexisting celiac disease or autoimmune gastritis
- Interference with the laboratory assay due to heterophil antibodies
- Coexisting thyroid hormone resistance (rare)

Drugs and supplements that decrease the effect of levothyroxine

- Iron, Selenium, Zinc, Magnesium, Iodine (includes kelp tablets)
- Calcium carbonate
- Cholestyramine
- Aluminum
- Cimetidine, Antacids, Sucralfate
- Soya, Fiber
- Caffeine
- Increased levothyroxine clearance
- Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital, Amitriptyline
- Rifampicin
- Increased levothyroxine binding
- Estrogen hormone replacement therapy
- Drugs affected by levothyroxine
- Drug effect enhanced by levothyroxine
- Warfarin
- Drug effect decreased by levothyroxine
- Propranolol

Valutazione di un Sospetto Iperitiroidismo Subclinico



E L'ECOGRAFIA????

SCINTIGRAFIA TIROIDEA e UPTAKE TEST

**captazione normale
o aumentata**

**distribuzione
localizzata
del tracciante**

**GOZZO TOSSICO
NODULARE
O MULTINODULARE**

**distribuzione
diffusa
del tracciante**

**MORBO DI
BASEDOW**

Captazione diminuita

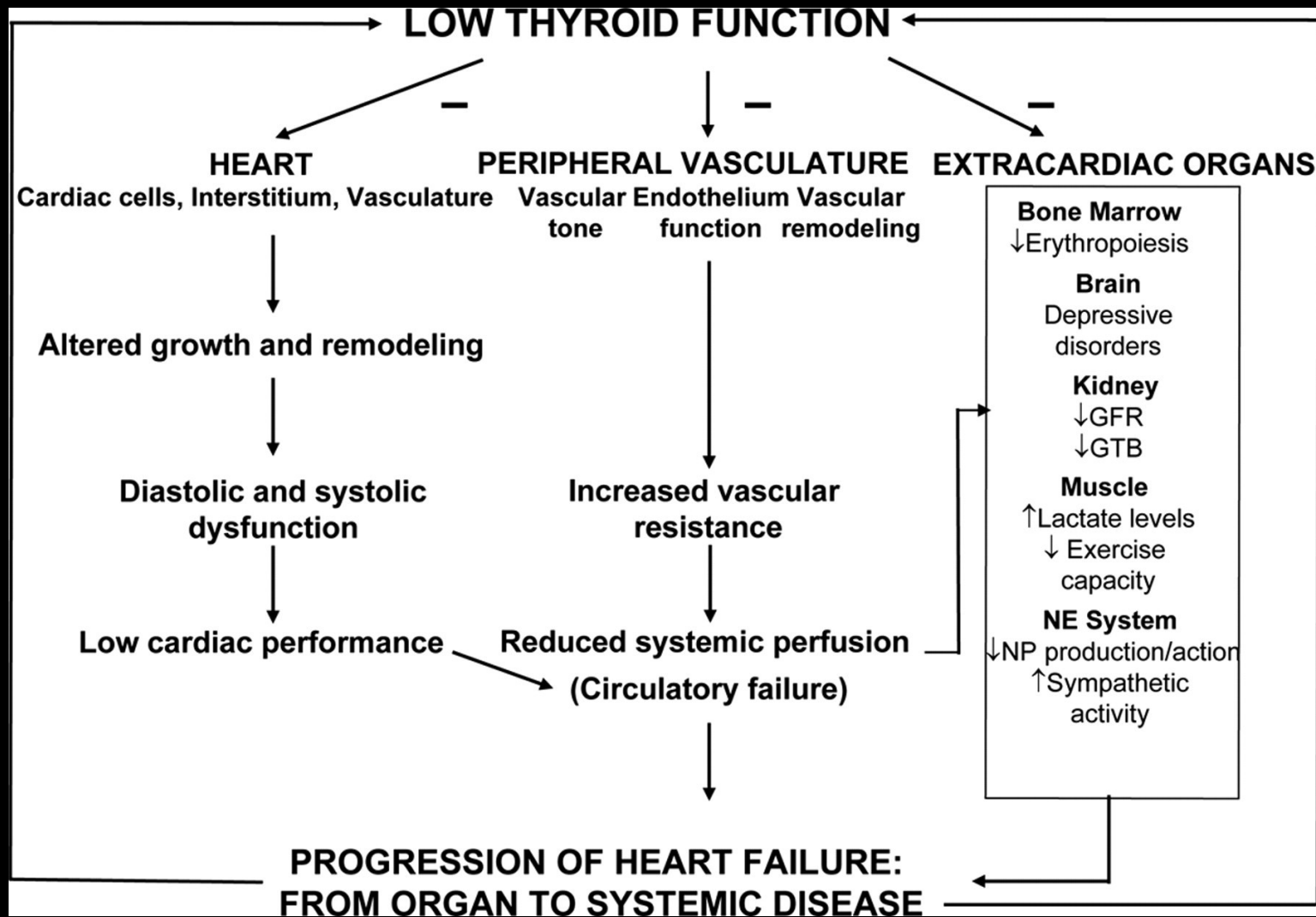
dosare la tireoglobulina

aumentata

**TIROIDITE
SUBACUTA**

diminuita

**ORMONE
TIROIDEO
ESOGENO**



Ipertiroidismo Subclinico – Quando Trattare

Lo scopo della terapia dell' SH è rendere il paziente eutiroideo con TSH normale.

Il razionale della terapia è per la gran parte PREVENTIVO:

Fibrillazione atriale

Stabilizzazione della densità ossea in età post-menopausale

Fattore	TSH (< 0.1 mU/L)	TSH (0.1-0.5 mU/l)
Età > 65	Sì	Considera il trattamento
Età < 65 con comorbidità		
• Cardiopatia	Sì	Considera il trattamento
• Osteoporosi	Sì	No
• Menopausa	Considera il trattamento	Considera il trattamento
• Sintomi di Ipertiroidismo	Sì	Considera il trattamento
Età < 65, asintomatico	Considera il trattamento	No

Raccomandazioni pratiche per la prevenzione e il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti con disfunzione tiroidea

I tests di funzionalità tiroidea sono indicati nei pazienti che ricevono Amiodarone e quando la disfunzione tiroidea è considerata una causa possibile o concomitante di scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione atriale, ipertensione polmonare, cardiomiopatia dilatativa o coronaropatia ischemica (es: pazienti senza pre-esistente cardiopatia o altre cause identificabili di questi disordini)

La correzione della disfunzione tiroidea è fondamentale nei pazienti con HF

Il trattamento definitivo dovrebbe essere eseguito per recuperare la funzione cardiaca nei pazienti con ipertiroidismo

L'ecocardiografia con Doppler è mandatoria per studiare la funzionalità cardiaca, la pressione polmonare, le valvulopatie e i versamenti pleurici e pericardici in pazienti sintomatici

Un pronto e efficace trattamento delle manifestazioni cardiache dovrebbe essere iniziato in pazienti con disfunzione tiroidea per migliorare l'emodinamica cardiaca

L'ospedalizzazione è richiesta per trattare lo scompenso cardiaco in pazienti con pre-esistente disfunzione del ventricolo sx o quando l'HF non migliora nonostante il ripristino dell'eutiroidismo

E' opportuno sottoporre la
popolazione allo screening per
l'ipotiroidismo subclinico?

LE RISPOSTE DELLA LETTERATURA

Le raccomandazioni sono concordi nel raccomandare uno screening nella popolazione a maggior prevalenza di tireopatie,

sulla utilità di uno screening della popolazione generale non c'è accordo:

Tutti gli adulti dai 35 anni ogni 5 anni in assenza di sintomi o di fattori di rischio, in caso contrario con frequenze maggiori (Am. Thyroid Association)

Mantenere una alta sorveglianza clinica e un alto indice di sospetto nelle donne in menopausa e entro 6 settimane dopo il parto (The Canadian Task Force)

Tutte le donne dopo i 50 anni (Am. College of Physician)

PRO E CONTRO L'UTILITA' DELLO SCREENING

Per poter dimostrare l'utilità di uno screening sulla popolazione generale delle malattie tiroidee occorre avere evidenze chiare che un intervento sulle fasi precliniche della patologia offra dei vantaggi, altrimenti si ha solo una anticipazione diagnostica che ha anche i suoi lati negativi (impatto sulla qualità di vita, iter diagnostici che possono essere eccessivi e inappropriati)

Per l'ipotiroidismo subclinico solo in alcune categorie di pazienti queste evidenze ci sono



POPOLAZIONE A RISCHIO DA SORVEGLIARE

Nel setting della Medicina Generale sembra ragionevole proporre di individuare una popolazione a maggior rischio in cui avere una sorveglianza maggiore:

- pazienti affetti da Sindrome di Down,
- donne nel post-partum (entro 6 mesi)
- donne in menopausa
- pazienti con ipercolesterolemia specie se non sensibile alla dieta
- pazienti con FA o scompenso cardiaco e/o terapia con amiodarone
- pazienti con familiarità per tireopatie, specie se donne
- Pazienti con altre malattie autoimmuni (vitiligine ...)
- pazienti anziani
- pazienti con diabete mellito di tipo 1
- Pazienti con storia di irradiazione della tiroide o del collo o capo per neoplasie
- Malati psichiatrici specie se in terapia con Litio

COSA NON E' APPROPRIATO CHIEDERE

Come primo screening fT3, fT4 e TSH

Anche in caso di TSH alterato in pazienti asintomatici un intervallo di tempo tra il dosaggio del TSH e il completamento diagnostico non comporta cambiamenti nel management

RIPETERE IL DOSAGGIO di AbTPO

Anche se il loro titolo cambia questo non ha significato clinico

Il dosaggio di Ab anti-Microsomiali, e Ab Tg

Gli anticorpi anti-TPO e anti-microsomiali sono la stessa cosa e gli anticorpi anti-Tireoglobulina servono solo in situazioni particolari (quando serve il dosaggio della Tireoglobulina per il follow up dei carcinomi differenziati per evidenziare falsi negativi)

ABBIAMO UN IPOTIROIDISMO SUBCLINICO COSA FACCIAMO?

- Vista la storia naturale prima di tutto **ricontrollare TSH dopo 6 mesi**, soprattutto se si tratta di una forma autoimmune,
- Se si conferma l'ipotiroidismo è appropriata la richiesta di una **ecografia tiroidea**:

Ecografia può essere nella norma

Più spesso ha un pattern ecografico tipico della tiroidite cronica autoimmune con presenza di setti fibrosi, pseudonoduli e aree nodulari iperecogene.

Questi noduli non richiedono diagnosi citologica su agoaspirato

- L'ecografia in assenza di modificazioni cliniche , non va ripetuta.

QUANDO INVIARE ALL'ENDOCRINOLOGO?

Nell'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO:

- *In gravidanza o nella previsione di una gravidanza*
- *Nei bambini e negli adolescenti*
- *Se l'ottenimento dell'eutiroidismo è difficile da ottenere o mantenere*
- *Nei cardiopatici*
- *Presenza di gozzo, noduli o altre alterazioni strutturali della tiroide*
- *Presenza di altra patologia endocrina: surrenalica o ipofisaria*
- *Tests diagnostici difficili da interpretare*
- *Nelle forme di ipotiroidismo da cause inusuali*

QUANDO INVIARE ALL'ENDOCRINOLOGO?

Nell'IPERTIROIDISMO SUBCLINICO:

- *Quando si ritiene sia necessario il trattamento*
- *Nei bambini e negli adolescenti*
- *In gravidanza o nella previsione di una gravidanza*
- *Se l'ottenimento dell'eutiroidismo è difficile da ottenere o mantenere*
- *Nei cardiopatici e/o nei pazienti in terapia con amiodarone*
- *Presenza di gozzo, noduli o altre alterazioni strutturali della tiroide*
- *Presenza di altra patologia endocrina: surrenalica o ipofisaria*
- *Tests diagnostici difficili da interpretare*

FOLLOW UP

- *Se non c'è indicazione alla terapia il follow up richiede solo il controllo periodico del TSH:*
 - *Dopo il primo controllo a sei mesi, annuale, se stabile biennale*
 - *E' appropriato il controllo annuale del profilo lipidico*
- *l'invio all'Endocrinologo (nelle donne in età fertile) è limitato alla gravidanza, o se il TSH diventa >10 uU/ml*
- *Se si instaura la terapia il follow up prevede il controllo periodico di TSH e fT4:*
 - *Annuale*
- *l'invio all'Endocrinologo può essere motivato da un cambiamento del quadro clinico o delle ragioni che hanno posto l'indicazione alla terapia*

Caso Clinico:

- Donna di 85 anni, che vive da sola in quanto da poco ha perso il marito.
- Sempre stata attiva ed autosufficiente.
- **Anamnesi patologica familiare:** una sorella in terapia con Levotiroxina per ipotiroidismo da tiroidite autoimmune, un fratello deceduto per IMA a 60 a.
- **Anamnesi patologica remota:** Isterectomia totale a 49 a per fibromatosi, Colecistectomia a 72 anni; Ipertensione in terapia da circa 20 anni
- **Anamnesi patologica prossima:** Da qualche settimana si sente stanca, presenta sonnolenza e riferisce di avere deficit di memoria.
- **Esame obiettivo:** attività cardiaca regolare; non stasi polmonare, non edemi declivi. Non ha gozzo
- **Terapia:** Ramipril 2.5 mg X 2; Lansoprazolo 30: 1 c die;

Cardioaspirina: 1 c, Diuretico: 1 c a dì alterni
- **Ultimo ECG eseguito 6 mesi fa:** RS, conduzione AV nei limiti, turbe aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare.

Caso Clinico:

PA: 150/80 FC: 78 bpm ritmico;

BMI: 26.7

Esami ematochimici:

Glicemia: 109 mg/dl

Col: 220 mg/dl HDL: 45 mg/dl TGL: 156 mg/dl

Emocromo, funzione epato-renale e ioni nella norma.

TSH: 7.8 mU/L (n: 0.4-5)

FT4: 1.0 ng/dL (n: 0.8-1.8)

Quale sarebbe il vostro
comportamento?

Ipotiroidismo Subclinico

50 mcg di LEVOTIROXINA

Ipotiroidismo Subclinico

La paziente 6 settimane più tardi è stata ricoverata con severa dispnea.

Presentava Fibrillazione Atriale e Scompenso Cardiaco

- TSH<0.01 mU/L (n: 0.45-3.70)
- FT4 : 2.3 ng/dL (0.8-1.8)

Ipotiroidismo Subclinico

Tre mesi più tardi senza terapia ormonale:

TSH: 2.3 uU/ml, (normale)

Free T4: 1.3 ng/dL, normale)

Ipotiroidismo Subclinico

10% della popolazione dopo la sesta decade ha ipotiroidismo subclinico

L' 80% di questi hanno un TSH tra 5 and 10 mIU/L

di questi:

5% ogni anno progrediscono verso l'ipertiroidismo franco

Nel 20-50%, il TSH ritorna normale

Il resto rimane invariato

L'IPOTIROIDISMO E' SEMPRE IL RESPONSABILE ...

- Ci sono molte situazioni che si imputano a una carenza di ormone tiroideo:
 - aumento di peso,
 - depressione,
 - deficit cognitivo negli anziani,
 - astenia
- ma se è vero che alcuni sintomi dell'ipotiroidismo franco possono esserci, non è stato dimostrato un legame certo tra ipotiroidismo subclinico e obesità, depressione o deficit cognitivi e l'astenia è un sintomo molto aspecifico che è difficile attribuire alla carenza parziale di ormone tiroideo



ABBIAMO UN IPOTIROIDISMO SUBCLINICO COSA FACCIAMO?

- Vista la storia naturale prima di tutto **ricontrollare TSH dopo 6 mesi**, soprattutto se si tratta di una forma autoimmune,
- Se si conferma l'ipotiroidismo è appropriata la richiesta di una **ecografia tiroidea**:
 - Ecografia può essere nella norma
 - Più spesso ha un pattern ecografico tipico della tiroidite cronica autoimmune con presenza di setti fibrosi, pseudonoduli e aree nodulari iperecogene.
 - Questi noduli non richiedono diagnosi citologica su agoaspirato
- L'ecografia in assenza di modificazioni cliniche , non va ripetuta.

CASO CLINICO N. 2

- Il sig. Antonio, impiegato in banca di anni 60, è affetto da ipercolesterolemia poligenica. Si reca dal MMG con il referto di un Ecodoppler TSA eseguito per screening vascolare.
- L'esame evidenzia un IMT senza stenosi emodinamicamente significative ma segnala *“..... come reperto accessorio la presenza di noduli tiroidei..”*
- **A. familiare:** positiva per tireopatia (sorella sottoposta a tiroidectomia per K papillare della tiroide) e dislipidemia
- **A. fisiologica:** moderata attività fisica, in dieta adeguata, beve 1 bicchiere di vino a pasto, ex-fumatore
- **A. patologica:** il pz è sempre stato bene, a parte l'ipercolesterolemia rilevata la prima volta 2 anni fa. Da allora in terapia con dieta e statina (simvastatina 20 mg die) con buoni risultati

CASO CLINICO N. 2

Il pz dice di sentirsi bene. Non presenta disfagia, disfonia, tosse, alterazioni dell'alvo, intolleranza al caldo o al freddo, alterazioni del sonno. Non cardiopalmo, tremori, astenia.

Ha avuto un calo ponderale di circa 3 kg nell'ultimo anno, che attribuisce alla dieta.

Un TSH eseguito 2 anni prima era di 0.8 mUI/L (v.n. 0.45-3.70)

Esame obiettivo:

BMI: 24.4; PA: 140/80 mmHg; FC: 92 bpm

Obiettività cardiopolmonare nella norma, non soffi carotidei

Tiroide palpabile, di consistenza aumentata, senza chiara evidenza di nodi

Non segni di disfunzione tiroidea (esoftalmo, tremori, alterazione ROT, ecc)

CASO CLINICO N. 2

PROBLEMA DIAGNOSTICO

Riscontro accidentale di noduli tiroidei in soggetto maschio senza evidenti segni e/o sintomi riferibili a disfunzione tiroidea, con familiarità positiva per neoplasia della tiroide (carcinoma papillare)

NODO TIROIDEO

Condizioni che richiedono approfondimento per il rischio di malignità tiroidea

- Precedente irradiazione della regione testa-collo
- Storia familiare di neoplasia
- Età < 20 o > 70 anni
- Sesso maschile
- Accrescimento progressivo del nodo
- Consistenza aumentata o dura, margini della lesione mal definibili
- Nodulo non mobile alla deglutizione
- Adenopatia cervicale
- Disfonia, raucedine, disfagia, tosse

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della patologia nodulare della tiroide AME-AACE 2006

NODO TIROIDEO

Condizioni che richiedono approfondimento per il rischio di malignità tiroidea

- Precedente irradiazione della regione testa-collo
- **Storia familiare di neoplasia**
- Età < 20 o > 70 anni
- **Sesso maschile**
- Accrescimento progressivo del nodo
- Consistenza aumentata o dura, margini della lesione mal definibili
- Nodulo non mobile alla deglutizione
- Adenopatia cervicale
- Disfonia, raucedine, disfagia, tosse

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della patologia nodulare della tiroide AME-AACE 2006

NODI TIROIDEI NON PALPABILI

- *I criteri clinici di malignità mancano nella maggior parte dei nodi tiroidei non palpabili* (Papini E. JEI 2003)
- *I nodi non palpabili sono molto frequenti: si riscontrano all'ecografia in circa la metà della popolazione femminile (27-72%); il 14-24% di essi ha diametro > 10 mm* (Tan GH, Ann Intern Med,, 1997; Mandel SJ, Endocr Pract 2004)
- *La prevalenza di malignità dei nodi non palpabili è del 5.4-7.7%* (simile a quella dei nodi palpabili) (Papini E. JCEM 2002; Cochard-Priollet B, Am J Med 1994; Hagag P, Thyroid 1998)

Sulla base dei dati clinici a disposizione come decidi di avviare l'iter diagnostico?

Richiedo il dosaggio del TSH

Richiedo il dosaggio di FT3, FT4, TSH

Richiedo il dosaggio di FT4, TSH e l'Ecografia della tiroide

Invio dallo specialista Endocrinologo

Quando eseguire l'Ecografia nella patologia nodulare?

- Nei pazienti con noduli tiroidei e nei gozzi multinodulari
- Nei pazienti a rischio (irradiazione, storia familiare di neoplasia, MEN 2)
- In caso di adenopatia sospetta
- Nel follow up dei nodi tiroidei

L'ecografia non dovrebbe essere eseguita:

- Come test di screening della popolazione generale
- Nei pazienti con tiroide normale alla palpazione e a basso rischio di K tiroideo

Sulla base dei dati clinici a disposizioni come decidi di avviare l'iter diagnostico?

Richiedo il dosaggio del TSH

Richiedo il dosaggio di FT3, FT4, TSH

***Richiedo il dosaggio di FT4 e TSH e
l'Ecografia della tiroide***

Invio dallo specialista Endocrinologo

Inquadramento diagnostico - 1

Il paziente torna con risposta degli esami:

TSH: 0.29 mUI/L (0.45-3.70 uMI/L)

FT4: 1.3 ng/dl (v.n. 0.9 – 1.6 ng/dl)

IPERTIROIDISMO SUBCLINICO

Inquadramento diagnostico - 2

Ecografia tiroidea:

“ghiandola in sede, lievemente aumentata di volume (diametro ant-post a dx 16 mm a sx 17 mm). Ecostruttura finemente disomogenea; al terzo medio del lobo sx, nodo ipoecogeno di 1.3 cm, con microcalcificazione intranodulare; altro nodo solido isoecogeno di 0.6 cm al polo inferiore del lobo sx. Non linfadenopatie

GOZZO NODULARE PRETOSSICO

Come procedi nell'inquadramento diagnostico?

Richiedo l'agoaspirato

Richiedo la scintigrafia tiroidea

Richiedo il dosaggio degli anticorpi
antitiroide

Quando effettuare la scintigrafia?

- Tutte le linee guida (**AME-AACE, ATA, ETA**), concordano nell'indicare la scintigrafia tiroidea nei pazienti con noduli tiroidei e TSH al di sotto dei limiti di norma, e quando vi è sospetto di gozzo retrosternale o di tessuto tiroideo ectopico.
- L'**AME- AACE** estende l'indicazione a pazienti con gozzo multinodulare con TSH ancora nei limiti, se vivono in aree con deficit di apporto iodico (per consentire di identificare un nodo dotato di autonomia funzionale nell'ambito di una tiroide normo-ipofunzionante)

Come procedi nell'inquadramento diagnostico?

Richiedo l'agoaspirato

Richiedo la scintigrafia tiroidea

Richiedo il dosaggio degli anticorpi antitiroide

Inquadramento diagnostico - 3

Scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc :

“Tiroide in sede, di foggia globosa, lievemente ingrandita, caratterizzata da intensità di fissazione del radioisotopo ai limiti superiori della norma; in corrispondenza del nodo maggiore segnalato all’ecografia a sx, riconoscibile area di riduzione della captazione (nodo freddo)”.

NODO FREDDO IN GOZZO NODULARE PRETOSSICO

Inquadramento diagnostico - 4

Il Medico procede alla richiesta di agoaspirato del nodo “freddo” presente al lobo sx.

Esame citologico eseguito sul nodo di 1.3 cm a sx: Negativa la ricerca di cellule tumorali maligne (Tir 2). Quadro citologico compatibile con struma.

GOZZO DIFFUSO PRETOSSICO CON NODO IPOCAPTANTE

**A questo punto ritieni di dover
completare l'iter diagnostico con altre
indagini?**

No, considero l'iter diagnostico concluso

Richiedo dosaggio degli anticorpi anti-tiroide
e Trab

Richiedo dosaggio tireoglobulina

Richiedo dosaggio della calcitonina

**A questo punto ritieni di dover
completare l'iter diagnostico con altre
indagini?**

No, considero l'iter diagnostico concluso

**Richiedo dosaggio degli anticorpi anti-tiroide
e Trab**

Richiedo dosaggio tireoglobulina

Richiedo dosaggio della calcitonina

Inquadramento diagnostico - 4

Il paziente esegue dosaggio degli Anticorpi:

Ac anti-TPO 658 KU/L (ir < 30)

Ac anti-Tg 120 KU/L (ir < 40)

TRAb 5,2 U/L (ir < 1.5)

**IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE
SU GOZZO MULTINODULARE**

Il medico curante invia il paziente dallo specialista chiedendo una conferma della diagnosi, un parere sul trattamento e l'eventuale rilascio di esenzione dal ticket

Lettera dell'endocrinologo

Caro/a Collega,

Il paziente presenta un **ipertiroidismo subclinico su base autoimmune nel quadro di uno gozzo multinodulare (gozzo basedowizzato)**. Attualmente non vi sono chiari segni e/o sintomi di iperfunzione tiroidea. *La patologia autoimmune pone l'indicazione ad una terapia con tireostatici*. Eventualmente (se tachicardia, insonnia, etc), può essere preso in considerazione anche un trattamento con beta-bloccante (propanololo). Ho spiegato al paziente la possibilità di sviluppo di un franco ipertiroidismo e ho sottolineato l'importanza di un follow up

Cordiali Saluti

Quale ritieni debba essere il follow up del paziente?

Nessun follow up particolare a meno che non cambi il quadro clinico

Ecografia della tiroide e dosaggio del TSH tra 6 mesi

Rivalutazione del TSH e degli Anticorpi a 6 mesi

Controllo di FT4 e TSH tra 30 gg

Quale ritieni debba essere il follow up del paziente?

Nessun follow up particolare a meno che non cambi il quadro clinico

Ecografia della tiroide e dosaggio del TSH tra 6 mesi

Rivalutazione del TSH e degli Anticorpi a 6 mesi

Controllo di FT4 e TSH tra 30 gg

GRAZIE
DELL'ATTENZIONE