

volume 5
ISSUE 3
2017 Marzo



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

L'ipotiroidismo

Guest Editors: M. Campanini, M. Grandi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

<i>Comunicazione</i>	Paola Gnerre, <i>Savona, Italy</i>
<i>Ricerca</i>	Roberta Re, <i>Novara, Italy</i>
<i>Formazione</i>	Maurizia Gambacorta, <i>Todi (PG), Italy</i>

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

<i>Direttore</i>	Giancarlo Agnelli, <i>Perugia, Italy</i>
<i>Direttore vicario</i>	Francesco Dentali, <i>Varese, Italy</i>

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

<i>Direttore</i>	Mauro Silingardi, <i>Guastalla (RE), Italy</i>
------------------	--

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO SUD**

Uomo Generoso, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

"ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE"

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI QUADERNI DELL'IJM
E EDIZIONI ON LINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Nino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *La Spezia, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicatti (AG), Italy*

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA "CENTRO STUDI FADOI"

Direttore Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*
Direttore vicario Francesco Dentali, *Varese, Italy*

SEGRETERIA

Grazia Panigada, *Pescia (PT), Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, *Assisi (PG), Italy*

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, *Perugia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Alessandro Squizzato, *Varese, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, *Verona, Italy*

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, *Verona, Italy - (Non FADOI)*
Gianluca Giuri, *Castelnovo ne' Monti (RE), Italy*
Matteo Giorgi Pierfranceschi, *Piacenza, Italy*
Carlo Tascini, *Pisa, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, *Reggio Emilia, Italy*
Gaetano Cabibbo, *Modica (RG), Italy - (Non FADOI)*
Francesco Corradi, *Firenze, Italy*
Francesco Ventrella, *Cerignola (FG), Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Paola Faggioli, *Legnano (MI), Italy*
Laura Morbidoni, *Senigallia (AN), Italy*
Nicolò Pipitone, *Reggio Emilia, Italy*
Tito D'Errico, *Napoli, Italy - (Non FADOI)*

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, *Padova, Italy*

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, *Agrigento, Italy*
Giovanni Gulli, *Savigliano (CN), Italy*
Ada Maffettone, *Napoli, Italy*
Maurizio Nizzoli, *Forlì, Italy*

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, *San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, *Jesi (AN), Italy*
Valentino Moretti, *San Daniele del Friuli (UD), Italy*
Filomena Pietrantonio, *Brescia, Italy*
Elisa Romano, *La Spezia, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO SUD

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, *Domodossola (VB), Italy*
Marco Grandi, *Sassuolo (MO), Italy*

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, *Reggio Calabria, Italy*
Fabrizio Colombo, *Milano, Italy*
Giuseppe De Mattheis, *Città Sant'Angelo (PE), Italy*
Massimo Giusti, *Torino, Italy*
Luca Masotti, *Cecina (LI), Italy*
Nicola Mumoli, *Livorno, Italy*
Maurizio Ongari, *Porretta Terme (BO), Italy*
Ruggero Pastorelli, *Colleferro (RM), Italy*
Fulvio Pomerio, *Savigliano (CN), Italy*
Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Antonio Sacchetta, *Conegliano (TV), Italy*
Giancarlo Tintori, *Pisa, Italy*

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione in Medicina Interna
Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

STAFF

Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Grosseto, Italy*

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, *Domodossola (VB), Italy*
Luigi Lusiani, *Castelfranco Veneto (TV), Italy*

RESPONSABILE AREA DOLORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'IPOTIROIDISMO

Guest Editors: M. Campanini, M. Grandi

RASSEGNE

Introduzione	1
<i>M. Campanini</i>	
Inquadramento ed epidemiologia dell'ipotiroidismo	2
<i>T.M. Attardo</i>	
Ipotiroidismo e autoimmunità	11
<i>P. Montanari, F. Borghi, L. Finardi</i>	
L'ipotiroidismo subclinico	19
<i>D. Brancato, F. Provenzano</i>	
L'ipotiroidismo e la gravidanza	28
<i>V. Donvito</i>	
La terapia con L-tiroxina	34
<i>M. Grandi, C. Sacchetti, S. Pederzoli</i>	

Introduzione

Mauro Campanini

Dipartimento di Medicina Interna 2, Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia

Le malattie della tiroide sono fra i disturbi più comuni nella popolazione generale e dopo il diabete mellito di tipo 2 costituiscono le malattie più frequenti del sistema endocrino. L'internista è direttamente coinvolto nella gestione delle patologie tiroide sia nell'ambito nell'attività di ricovero che in quella ambulatoriale. Spesso la diagnosi di ipotiroidismo o meglio il sospetto clinico è proprio della medicina interna anche se, è difficile da porre soprattutto nelle persone anziane ove la diagnosi è spesso tardiva perché la sintomatologia mima alcuni dei sintomi e segni che sono propri dell'invecchiamento.

Importante è il corretto inquadramento delle forme subcliniche soprattutto nelle persone adulte ed anziane ed il suo inquadramento e trattamento spesso evidenzia una notevole disparità nei comportamenti dei clinici. Come società scientifica sentiamo però la necessità di rendere omogeneo il comportamento dell'internista nei confronti di queste forme che sono nella realtà responsabili o quantomeno cofattori di un importante rischio metabolico e cardiovascolare.

Verrà trattata anche la tiroidite di Hashimoto perché se da un lato è il prototipo di una malattia autoimmune organo-specifica e costituisce la principale

causa di ipotiroidismo, dall'altro si associa spesso ad altre patologie autoimmuni di comune riscontro in medicina interna.

Nella monografia tratteremo anche la terapia con L-tiroxina che spesso è considerata semplice e di facile esecuzione. È opportuno invece che questa venga condotta in modo corretto, con attenzione ai dosaggi, ed alle nuove formulazioni farmaceutiche più efficaci. Sappiamo infatti che la somministrazione di L-tiroxina in modo non corretto determina una discrepanza a livello dei sistemi regolatori endogeni con conseguenze anche estremamente gravi per i pazienti.

Anche l'ipotiroidismo in gravidanza è un problema di notevole importanza clinica con ripercussioni sia per madre che per il bambino e che richiede notevole competenza ed esperienza e che rientra nell'ambito più ampio della gestione clinica delle patologie internistiche durante la gravidanza.

La FADOI ha pertanto deciso di dedicare una monografia a questo argomento, complesso sia per gli aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici al fine di fornire agli internisti uno strumento aggiornato, di facile consultazione che permetta di affrontare questi problemi clinici nel miglior modo possibile.

Corrispondente: Mauro Campanini, Dipartimento di Medicina Interna 2, Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia.
E-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Campanini, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):1

Inquadramento ed epidemiologia dell'ipotiroidismo

Tiziana Marcella Attardo

UO Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti (AG), Italia

RIASSUNTO

Le patologie della tiroide sono i più comuni disturbi endocrini nella popolazione generale, dopo il diabete mellito di tipo 2. L'*ipotiroidismo* è una malattia molto frequente nel mondo occidentale con una prevalenza della forma primitiva del 3,5/1000 nelle donne e dello 0,6/1000 nei maschi, da cinque a otto volte più comune nelle donne. L'*ipotiroidismo* è una condizione morbosa caratterizzata da un'insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale che determina un rallentamento di tutti i processi metabolici. Seppure le cause siano numerose, nella maggior parte dei casi, l'*ipotiroidismo* è dovuto a deficit di produzione ormonale da parte della tiroide (disfunzioni primariamente tiroidee nel 95% dei casi o ipotalamo-ipofisarie nell'1%) e, solo raramente, è conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni tiroidei sui tessuti periferici (sindrome da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei). Sulla base dell'eziopatogenesi si possono identificare tre forme principali di *ipotiroidismo*: l'*ipotiroidismo* primario o primitivo, quello centrale (CH) e quello secondario a resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei (RTH). L'*ipotiroidismo* primario rappresenta il 95% dei casi di *ipotiroidismo* ed è sostenuto da una patologia tiroidea congenita (*ipotiroidismo* congenito) o acquisita (*ipotiroidismo* acquisito) che determina una ridotta secrezione di ormoni tiroidei (T3, T4) con conseguente aumento compensatorio del TSH. Da un punto di vista clinico-laboratoristico si possono, poi, distinguere: i) l'*ipotiroidismo* conclamato (OH): caratterizzato da un'elevata concentrazione sierica di TSH in presenza di bassi livelli di FT3 e FT4, con chiari segni e sintomi di *ipotiroidismo*; ii) l'*ipotiroidismo* subclinico (SH): caratterizzato da un'elevata concentrazione sierica di TSH in presenza di normali valori di FT3 e FT4, con sfumati o assenti segni e sintomi di *ipotiroidismo*.

Ipotiroidismo: inquadramento ed epidemiologia

Le patologie della tiroide sono i più comuni disturbi endocrini nella popolazione generale, dopo il diabete mellito di tipo 2.¹ Nel complesso, negli Stati Uniti, la malattia ipotiroidica colpisce più di 10 milioni di persone.²

L'*ipotiroidismo* è, dunque, una malattia molto frequente nel mondo occidentale con una prevalenza della forma primitiva del 3,5/1000 nelle donne e dello 0,6/1000 nei maschi,³ da cinque a otto volte più comune nelle donne.^{4,5} È, inoltre, ad alta prevalenza nella popolazione geriatrica dal momento che la sua incidenza aumenta con l'invecchiamento. Tuttavia, la stima della prevalenza di *ipotiroidismo* tra gli anziani è estremamente variegata a seconda delle popolazioni studiate e dei criteri adottati per definirlo.

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, UO Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, via Giudice Saetta, Canicatti (AG), Italia.
Tel.: +39.0922.733212/3286236035 - Fax: +39.0922.733395.
E-mail: claudia.fantucchio@alice.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright T.M. Attardo, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):2-10

Negli Stati Uniti la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ha stimato la prevalenza di *ipotiroidismo* intorno al 4,6% (0,3% come manifesto e il 4,3% come subclinico) ed ha confermato come l'*ipotiroidismo* rappresenti la seconda malattia endocrina più comune nei pazienti geriatrici.⁶

La patologia tiroidea è tra quelle che più frequentemente richiedono l'intervento del MMG, sia per un disease management diretto, sia per quello condiviso.

Dai dati di *Health Search*, Istituto di Ricerca della Medicina Generale Italiana, relativamente all'anno 2013, si evince che i disturbi della ghiandola tiroidea sono motivo di contatto medico-paziente nel 2,7% dei casi rispetto al totale dei contatti/anno.⁷ Come atteso l'*ipotiroidismo* primario presenta i valori di prevalenza più elevati rispetto alla forma congenita e post-chirurgica (Tabella 1). L'*ipotiroidismo* primario risulta maggiormente frequente al Nord Est e al Centro Italia, mentre al Sud e nelle Isole prevale il congenito e il post-chirurgico. Tutte le forme sono prevalenti nel sesso femminile e, come atteso, sia la forma primaria che post-chirurgica aumentano all'aumentare dell'età. La flessione sopra i 75 anni è da ricondurre ad una minore frequenza di accesso di questi pazienti al MMG, poiché maggiormente allettati o ricoverati. La forma congenita presenta invece una maggiore disomogeneità nelle diverse classi di età.

Dai dati di HS, relativamente all'anno 2011, si evince che i disturbi della ghiandola tiroidea sono occasione di contatto medico-paziente causa specifica nel 2,34% di tutti i contatti.

La prevalenza dell'*ipotiroidismo* è risultata essere

del 3,71% (congenito, chirurgico e primario), con un rapporto femmina:maschio (F:M) di 4:8 per l'ipotiroidismo primario che, nella maggior parte dei casi, è secondario a tiroidite di Hashimoto. Le percentuali di pazienti con ipotiroidismo che, negli ultimi quindici mesi, avevano ricevuto una prescrizione di ormoni tiroidei (nei maschi 60,17% e nelle femmine 66,82%) e di TSH (nei maschi 67,70% e nelle femmine 74,5%) risentono della percentuale di pazienti che vanno in remissione, in condizione di eutiroidismo.⁷

Per quanto concerne il monitoraggio del TSH, dai dati di *Health Search*, i valori di prevalenza rilevati sono in linea con i dati ottenuti per la malattia. Raramente i valori scendono al di sotto del 70% (Tabella 2).

L'ipotiroidismo è una condizione morbosa caratterizzata da un'insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale che determina un rallentamento di tutti i processi metabolici (Figura 1). Seppure le cause

siano numerose, nella maggior parte dei casi, l'ipotiroidismo è dovuto a deficit di produzione ormonale da parte della tiroide (disfunzioni primariamente tiroidee nel 95% dei casi o ipotalamo-ipofisarie nell'1%) e, solo raramente, è conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni tiroidei sui tessuti periferici (sindrome da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei); RTH.

Sulla base dell'eziopatogenesi si possono identificare tre forme principali di ipotiroidismo: l'ipotiroidismo primario o primitivo, quello centrale (CH) e quello secondario a resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei.

L'ipotiroidismo primario rappresenta il 95% dei casi di ipotiroidismo ed è sostenuto da una patologia tiroidea congenita (ipotiroidismo congenito) o acquisita (ipotiroidismo acquisito) che determina una ridotta secrezione di ormoni tiroidei (T3, T4) con conseguente aumento compensatorio del TSH (Tabella 3).

Tabella 1. Prevalenza di ipotiroidismo primario, post-chirurgico e congenito - dati HS.⁷

	Ipotiroidismo primario		Ipotiroidismo congenito		Ipotiroidismo post chirurgico	
	N	%	N	%	N	%
Analisi geografica						
Nord Ovest	5925	2,81	139	0,07	1053	0,50
Sud Est	7777	3,67	200	0,09	1154	0,54
Centro	5768	3,00	232	0,12	1267	0,66
Sud	6338	2,78	272	0,12	1598	0,70
Isole	2367	2,18	187	0,17	1063	0,98
Analisi per genere						
Maschi	4532	0,99	166	0,04	1217	0,27
Femmine	23.643	4,76	864	0,17	4918	0,99
Analisi per età						
<15	60	0,38	14	0,09	0	0,00
15-24	967	1,00	45	0,05	23	0,02
25-34	2129	1,68	62	0,05	186	0,15
35-44	3664	2,17	143	0,08	686	0,41
45-54	5271	3,14	218	0,13	1371	0,82
55-64	5739	4,05	282	0,20	1634	1,15
65-74	5337	4,53	187	0,16	1440	1,22
≥75	5008	4,29	79	0,07	795	0,68
Totale	28.175	2,96	1030	0,11	6135	0,64

Tabella 2. Richiesta di dosaggio di TSH nelle diverse forme di ipotiroidismo - dati HS.⁷

	Ipotiroidismo primario		Ipotiroidismo congenito		Ipotiroidismo post chirurgico	
	N	%	N	%	N	%
Analisi geografica						
Nord Ovest	4406	74,36	101	72,66	860	81,67
Sud Est	5821	74,85	136	68,00	935	81,02
Centro	4196	72,75	172	74,14	1039	82,00
Sud	4490	70,84	207	76,10	1263	79,04
Isole	1686	71,23	137	73,26	855	80,43
Analisi per genere						
Maschi	3068	67,70	105	63,25	953	78,31
Femmine	17.531	74,15	648	75,00	3999	81,31

Da un punto di vista clinico-laboratoristico si possono, poi, distinguere: i) l'*ipotiroidismo conclamato (OH)*: caratterizzato da un'elevata concentrazione sierica di TSH in presenza di bassi livelli di FT3 e FT4, con chiari segni e sintomi di ipotiroidismo; ii) l'*ipotiroidismo subclinico (SH)*: caratterizzato da un'elevata concentrazione sierica di TSH in presenza di normali valori di FT3 e FT4, con sfumati o assenti segni e sintomi di ipotiroidismo.⁸

Nella definizione di ipotiroidismo subclinico, però, esistono controversie sui cut - off scelti per i valori di TSH.⁹ La prevalenza di ipotiroidismo subclinico è elevata, varia tra il 3% e il 18% nella popolazione adulta, con maggiore prevalenza tra le donne e gli anziani.⁴

In gravidanza la stretta sorveglianza da parte dei ginecologi e nei centri per la medicina riproduttiva della soglia di TSH di 2,5 mU/L che guida ad un precoce trattamento, ha portato ad un aumento del tasso di rilevamento di disfunzione tiroidea subclinica.¹⁰

L'ipotiroidismo centrale (CH) rappresenta meno del 1% dei casi di ipotiroidismo ed è circa 1000 volte più raro dell'ipotiroidismo primario, presentando una prevalenza stimata variabile da 1:20.000 a 1:80.000 nella popolazione generale.¹¹

Sebbene raramente casi familiari possono essere osservati, nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo centrale si verifica come forma sporadica. Può interessare pazienti di qualsiasi età e, a differenza di quanto si osserva nel caso dell'ipotiroidismo primario, non c'è prevalenza nel sesso femminile.

Esso è sostenuto da una ridotta secrezione del TSH da parte dell'ipofisi anteriore (ipotiroidismo secondario) o da una ridotta secrezione ipotalamica del TRH (ipotiroidismo terziario). L'ipotiroidismo secondario può essere provocato da qualunque causa di ipopituitarismo, ma più spesso da un tumore ipofisario, anche se solo il 10-25% dei pazienti con macroadenoma ipofisario è

ipotiroidico. Altre cause di ipotiroidismo secondario includono la necrosi post-partum dell'ipofisi (sindrome di Sheehan), traumi, ipofisiti, tumori non ipofisari quali il craniofaringioma, malattie infiltrative e mutazioni inattivanti il gene per il TSH o per il suo recettore. L'ipotiroidismo terziario può essere provocato da qualsiasi alterazione che danneggi l'ipotalamo o il flusso ematico portale ipotalamo-ipofisario (tumori, traumi, terapia radiante o malattie infiltrative). Può anche essere causato da mutazioni nel gene per il recettore del TRH. Come

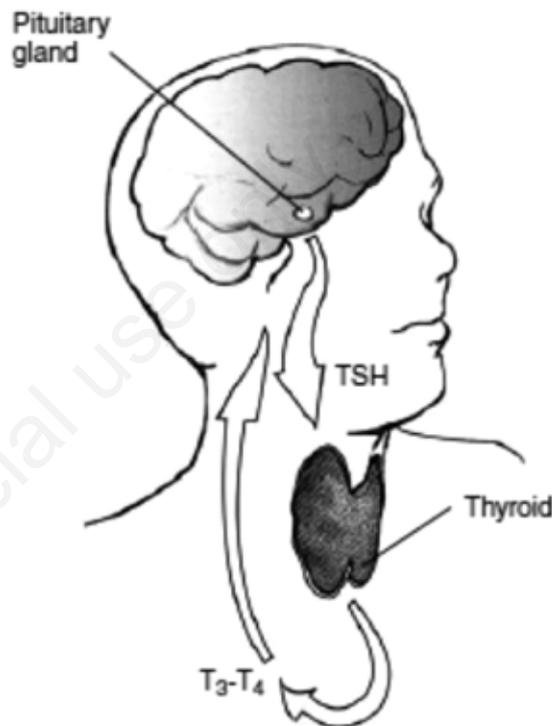


Figura 1. L'asse ipotalamo - ipofisi - tiroide.

Tabella 3. Classificazione delle cause di ipotiroidismo acquisito.

1. Ipotiroidismo primitivo acquisito

a. Tiroiditi

- Tiroidite cronica linfocitaria o autoimmune
- Tiroidite subacuta di De Quervain
- Tiroidite silente

b. Deficit o eccesso di iodio (sostanze o farmaci gozzigeni)

c. Irradiazione o chirurgia tiroidea

d. Malattie infiltrative o da accumulo (Cistinosi, emocromatosi, istiocitosi X, amiloidosi, etc.)

2. Ipotiroidismo secondario o terziario

a. Tumori ipotalamici/ipofisari (craniofaringioma)

b. Terapia radiante/chirurgica (tumori cerebrali)

c. Processi infiltrativi/granulomatosi (sarcoidosi)

3. Ipotiroidismo da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei

il deficit di TSH, quello di TRH può essere isolato o combinato con altri deficit ormonali. La maggior parte dei pazienti con ipotiroidismo centrale ha livelli di TSH bassi o normali (ma inappropriati) in presenza di bassi valori di FT4. In alcuni pazienti con forme centrali di ipotiroidismo, i valori sierici di TSH possono risultare addirittura modestamente elevati, ma l'attività biologica della molecola è ridotta, per alterazioni nella componente glicosilata.¹²

L'ipotiroidismo da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei (RTH) rappresenta la causa più rara di ipotiroidismo ed è sostenuto da una ridotta o assente risposta dei tessuti bersaglio all'azione degli ormoni tiroidei. È un raro disordine, usualmente trasmesso come tratto autosomico dominante, causato da una mutazione del gene per la forma β del recettore nucleare della T3, che ne riduce l'affinità per il ligando. Il recettore mutato porta ad ridotta attività fisiologica degli ormoni tiroidei sulle cellule bersaglio e può inibire l'azione dei recettori non mutati (dominanza negativa). Durante l'infanzia la maggioranza dei pazienti non presenta le caratteristiche suggestive di ipotiroidismo, quali bassa statura e ritardo mentale. La maggior parte dei pazienti con questo disordine è eutiroidea; frequente la presenza di tachicardia e gozzo e, in una percentuale non trascurabile, difficoltà di apprendimento, iperattività e riduzione dell'udito. Il riscontro della malattia è spesso casuale: alti valori di FT4 e FT3 con TSH alto o inappropriatamente normale portano al sospetto clinico e solo l'indagine genetica, mediante ricerca delle mutazioni inattivanti il recettore della T3 può permettere la diagnosi (nel 10% dei casi in cui l'indagine genetica ha esito negativo, si può eseguire il test con T3 - test di Werner).

L'ipotiroidismo congenito è quella condizione caratterizzata da un deficit congenito nella produzione degli ormoni tiroidei. Si stima che nelle zone ad elevato apporto iodico, la sua incidenza sia di 1:3000-1:4000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine è di 2,5/1.¹³

È di fondamentale importanza la diagnosi precoce perché, se non opportunamente trattato, l'ipotiroidismo in età infantile può determinare difetti importanti nella crescita e nello sviluppo neurocognitivo del bambino. Data la sua elevata incidenza e la sua relativa scarsità sintomatologica alla nascita, negli anni '70 è stato istituito in Italia lo screening neonatale, che viene effettuato tra il 3° e 5° giorno di vita, mediante dosaggio del TSH su spot di sangue prelevato dal tallone.

L'incidenza di ipotiroidismo congenito è, in Italia, più che raddoppiata negli ultimi anni a causa di diversi fattori, tra i quali i criteri diagnostici e l'aumento della sopravvivenza dei neonati prematuri.¹³

Le cause di ipotiroidismo congenito sono:

- L'ipotiroidismo primitivo malformativo (Tabella 3): rappresenta il 90% dei casi e comprende *agenesie*, *disgenesie*, *ectopia* o *ipoplasia* della tiroide.

Le agenesie totali sono il 36% dei casi, le ipoplasie sono il 18% dei casi, le ectopie sono il 45% dei casi. L'agenesia (completa mancanza della ghiandola) o la disgenesia tiroidea (anomalo sviluppo ghiandolare) possono essere indotte da fattori citolesivi, come infezioni virali, che abbiano colpito la madre nelle prime fasi della gestazione, determinando una compromissione della differenziazione ghiandolare durante lo sviluppo embrio-fetale.

I 2/3 dei casi di ipotiroidismo congenito-infantile è causato da ectopie parziali o totali di tessuto ghiandolare. La più frequente è quella linguale che nel 70% dei casi è totale (con assenza di tessuto tiroideo nella normale sede pretracheale) o con minore frequenza è parziale quando una parte di tessuto (in genere un lobo) è reperibile nella sede fisiologica. I noduli ectopici possono raggiungere dimensioni variabili e possono essere funzionalmente più o meno efficienti.

Pertanto l'epoca di comparsa e la gravità delle manifestazioni cliniche saranno condizionate dalla quantità di tessuto tiroideo residuo e dalle sue capacità di fornire prestazioni funzionali compensatorie.

- L'ipotiroidismo primitivo da difetto molecolare: rappresenta i restanti 10% dei casi. Sono stati descritti difetti ereditari, a trasmissione autosomica recessiva, virtualmente in ogni tappa della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei: i) difetto nella concentrazione tiroidea dello iodio (mutazione del gene che codifica per il *simporter* sodio/ioduro); ii) difetto nell'organificazione dello iodio (il più frequente) per difetto della perossidasi intratiroidea. Questo difetto genetico caratterizza la sindrome di Pendred che è un'associazione di gozzo con sordomutismo percettivo; iii) difetto della condensazione ossidativa delle iodotirosine MIT, DIT in T3 e T4; iv) insufficiente desiodazione delle iodotirosine con abnorme dismissione in circolo di amminoacidi iodati (MIT, DIT) metabolicamente inattivi, conseguente riduzione del pool iodico intratiroideo e limitazione delle possibilità ormono-sintetiche della tiroide; v) formazione di composti iodati anomali con dismissione da parte della tiroide di proteine o polipeptidi iodati, metabolicamente ipoattivi.
- L'ipotiroidismo secondario/terziario è un evento raro (1:60.000, 1:140.000 casi) ed è legato a un difetto molecolare ipofisario o ipotalamico (mutazioni inattivanti il gene per il TSH o per il suo recettore o il gene per il recettore del TRH).
- L'ipotiroidismo transitorio neonatale è una condizione transitoria che è stata evidenziata grazie all'avvio dello screening. I soggetti affetti risultano falsamente positivi allo screening a causa di una carenza o di un eccesso di iodio durante la gravidanza, ad una sofferenza neonatale o di un'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario. Esso può essere cau-

sato da: i) deficit di iodio da inadeguato introito dietetico da parte della madre, più frequente nei nati pretermine;¹⁴ ii) passaggio transplacentare di autoanticorpi bloccanti il recettore del TSH di origine materna, che si manifesta in nati da madri con patologia tiroidea autoimmune. Questa forma di ipotiroidismo persiste nel neonato da 1 a 3 mesi in relazione alla clearance degli anticorpi materni;¹⁵ iii) assunzione da parte della madre di composti ad azione tireostatica (tionamidi, perchlorato) che attraversano la placenta. Questi farmaci sono eliminati in pochi giorni come dimostrato dal ripristino dell'eutiroidismo in bambini rivalutati a poche settimane dal parto; iv) esposizione ad elevate concentrazioni di iodio, che si può verificare in nati da madri trattate con amiodarone, che hanno fatto

uso di disinfettanti contenenti iodio o sono stati sottoposti a mezzi di contrasto iodati. Infatti questa esposizione può indurre un'inibizione funzionale della tiroide per mancata capacità fetale di superare l'effetto di Wolff-Chaikoff.

La Tabella 4 riassume la prevalenza di ipotiroidismo secondo le diverse cause.

Ipotiroidismo primario acquisito

La *tiroidite cronica di Hashimoto* o *tiroidite linfocitaria cronica* è la causa più comune di ipotiroidismo nelle aree con sufficiente apporto di iodio. Essa è molto più comune nelle donne rispetto agli uomini (Tabella 5) e, sebbene si verifichi spesso in donne ado-

Tabella 4. Tipi e prevalenza di ipotiroidismo.

Tipo		Causa	%
Primario	Congenito:	Deficit di ormonogenesi	<5
		Agenesia/ectopia tiroide	<1
	Acquisito:	Carenza iodica	0-40
		Autoimmune:	
		Tiroidite cronica di Hashimoto	40-60
		Post - tiroidite post-partum	2-3
		Iatrogenico:	
		Post-chirurgico	5-50
		Post-radiante	5-50
Farmaci: litio, antitiroidei, eccesso di iodio <5			
Infettivo: Post-tiroidite subacuta	2-3		
Secondario	Congenito:	Deficit isolato di TSH o TRH	<1
	Acquisito:	Ipopituitarismo	<1
RTH			<1

Tabella 5. Classificazione delle cause di ipotiroidismo congenito.

1. Ipotiroidismo primitivo congenito

a. Ipotiroidismo primitivo mal formativo:

- Agenesie della tiroide
- Disgenesie della tiroide
- Ectopia o ipoplasia della tiroide

b. Ipotiroidismo primitivo da difetto molecolare:

- Difetto nella concentrazione tiroidea dello iodio
- Difetto nell'organificazione dello iodio
- Difetto della condensazione ossidativa delle iodotirosine MIT, DIT in T3 e T4
- Insufficiente desiodazione delle iodotirosine.
- Formazione di composti iodati anomali

2. Ipotiroidismo transitorio neonatale

3. Ipotiroidismo secondario o terziario

a. Tumori ipotalamici/ipofisari (craniofaringioma)

b. Terapia radiante/chirurgica (tumori cerebrali)

c. Processi infiltrativi/granulomatosi (sarcooidosi)

4. Ipotiroidismo da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei

lescenti o giovani, appare più comune fra 30 e i 50 anni di età.¹⁶

Più del 90% dei pazienti con tiroidite cronica ha elevati livelli sierici di autoanticorpi anti-tireoglobulina (AAT) e anti-perossidasi (AbTPO)¹⁷ che, però, hanno poca o nessuna attività funzionale. Si ritiene, infatti, che la distruzione delle cellule tiroidee sia mediata principalmente dai linfociti T CD8+ citotossici. Molti pazienti presentano anche anticorpi che bloccano l'azione del TSH.

Ne esistono due varianti: quella associata a gozzo e la variante atrofica che differiscono in relazione all'infiltrato linfocitario, alla fibrosi, all'iperplasia delle cellule follicolari della tiroide, ma non per il meccanismo fisiopatologico. Nella tiroidite di Hashimoto vi è, in ogni caso, un'importante infiltrazione linfocitaria costituita da linfociti CD4+ e CD8+ attivati e linfociti B, con formazione di centri germinativi, atrofia dei follicoli accompagnata da metaplasia ossifila, assenza di colloide di grado lieve-moderato. Nella variante atrofica la fibrosi è molto più estesa, l'infiltrazione linfocitaria meno marcata e i follicoli tiroidei sono quasi completamente assenti. La tiroidite atrofica rappresenta lo stadio finale della tiroidite di Hashimoto.

Nella popolazione generale, il riscontro di positività degli AbTPO è presente in circa il 5% degli adulti e nel 15% delle donne in post-menopausa, con frequenza sovrapponibile a quella dell'ipotiroidismo subclinico.

Negli Stati Uniti la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ha esaminato più di 13.000 soggetti senza patologia tiroidea nota, dosando TSH, FT4, AAT e AbTPO. Nel 4,6% dei soggetti si è evidenziato un ipotiroidismo (subclinico nel 4,3% e manifesto nello 0,3%); l'1,3% dei soggetti è risultato ipertiroideo.⁶ La concentrazione di AAT è risultata elevata nel 10% dei pazienti; quella degli AbTPO nell'11%.⁶

In uno studio italiano, basato su oltre 4000 pazienti con tiroidite di Hashimoto giunti all'osservazione nel periodo 1975- 2005, circa la metà aveva ipotiroidismo, mentre meno del 10% aveva una tiroide atrofica.¹⁸ La frequenza annuale della tiroidite di Hashimoto è aumentata di ben 14 volte nel 2005 rispetto al 1975, mentre l'età media dei pazienti che si presentano per una visita in Endocrinologia si è ridotta di un decennio (da 51 a 41 anni di età).¹⁸

Alcune malattie cromosomiche, come le sindromi di Turner e di Down, sono associate a una più alta percentuale di tiroidite autoimmune. Nella tiroidite di Hashimoto fattori genetici - soprattutto relati al sistema HLA - si embricano a fattori ambientali in varia misura. Possono giocare un ruolo come possibili fattori scatenanti i cambiamenti ormonali (soprattutto nelle donne), le infezioni virali, alcuni farmaci, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, il fumo di sigaretta e il consumo eccessivo di iodio.¹⁹ Frequente è, poi, l'associazione della

tiroidite di Hashimoto con altre malattie autoimmunitarie quali la vitiligine, l'artrite reumatoide, il morbo di Addison, il diabete mellito tipo 1, la gastrite atrofica con anemia perniziosa, la malattia celiaca, la sclerosi multipla e le epatiti autoimmunitarie.¹⁸

Le altre cause di ipotiroidismo sono la rimozione chirurgica di parte o di tutta la ghiandola tiroidea per patologia nodulare, neoplasia della tiroide o malattia di Graves. Dopo una tiroidectomia totale l'ipotiroidismo insorge a breve distanza di tempo dal momento che l'emivita della T4 che è di circa una settimana. Se viene eseguita una emitiroidectomia, la parte di ghiandola residua può essere in grado di produrre una quantità sufficiente di ormone tiroideo. Alcuni pazienti sottoposti a tiroidectomia subtotale possono sviluppare un ipotiroidismo transitorio nelle 4-8 settimane successive, con un recupero della funzione tiroidea alcune settimane o mesi dopo.

La *terapia radio metabolica* con radioiodio (I-131) può causare ipotiroidismo nei successivi mesi o anni a causa della distruzione chimica della tiroide che diventa incapace di sintetizzare quote sufficienti di ormoni tiroidei. Molti pazienti con morbo di Graves, in cui la tiroide non è stata completamente ablata con il radioiodio, possono sviluppare un ipotiroidismo transitorio dopo il trattamento, poiché non sussiste un rapido ed adeguato incremento di TSH. Le dosi di radiofarmaco abitualmente usate determinano, nella maggior parte dei pazienti, ipotiroidismo entro il primo anno successivo alla terapia e, più frequentemente, nel primo semestre; i restanti pazienti diventano ipotiroidei con un tasso annuo dello 0,5-2%.²⁰ Anche una percentuale di pazienti con gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico diventa ipotiroidea dopo terapia radiometabolica.

L'*irradiazione esterna del collo* alle dosi di 25 Gy o maggiori può causare ipotiroidismo. Questo effetto è dose dipendente, ad esordio graduale e molti pazienti presentano un ipotiroidismo subclinico per diversi anni prima dello sviluppo della patologia franca. Un effetto citolesivo della tiroide si può determinare anche con l'irradiazione totale del corpo²¹ e con la terapia radiante esterna del capo.²² L'irradiazione della tiroide può provocare la formazione di anticorpi antitiroide. È stata riportata incidenza cumulativa di ipotiroidismo del 30% a 20 anni nei pazienti radiotrattati per linfoma di Hodgkin. I dati relativi a bambini bielorusi di 6-8 anni esposti a radioattività dopo l'incidente nucleare di Chernobyl evidenziano incremento del titolo di AAT e AbTPO (19,3% vs 3,8% nei bambini non esposti) con funzione tiroidea normale, ma non è ancora stato definito il rischio futuro di ipotiroidismo.¹⁹

Sia il deficit che l'eccesso di iodio possono causare ipotiroidismo.

Il deficit di iodio è nel mondo la causa più comune di ipotiroidismo associato a gozzo.²³

Definendo il deficit di iodio come un introito inferiore a 100 µg/die, ne risultano affetti circa 2 miliardi di persone, molte delle quali vivono nelle aree di montagna. Poiché lo iodio viene eliminato attraverso il rene, il modo migliore per determinare una carenza di iodio in una vasta popolazione è quello di misurare la ioduria. La carenza di iodio è definita come una concentrazione di iodio urinaria mediana inferiore a 50 mg/L in una popolazione (Tabella 6).²⁴ Il deficit di iodio è raro nel nord America, dove l'uso del sale iodato è ubiquitario e nella dieta sono presenti ulteriori fonti di iodio; questa patologia persiste, invece, in Europa, dal momento che il sale iodato è meno utilizzato.

Le donne necessitano di una maggiore quantità di iodio quando sono in gravidanza - circa 250 microgrammi al giorno - perché il feto utilizza lo iodio dalla dieta materna. Negli Stati Uniti, circa il 7% delle donne in gravidanza necessita di supplementare la dieta con integratori contenenti iodio.²⁵

In alcune regioni (Africa e Sud America), l'effetto della carenza iodica è amplificato dal consumo di cibi come le radici di cassava che contengono *ciano glucosidi* che sono metabolizzate in *tiocianati*, sostanze che hanno proprietà antitiroidee e aumentano gli effetti della carenza iodica.²⁶

Anche l'eccesso di iodio può causare ipotiroidismo, perché vi è un'inibizione dell'organificazione dello iodio e della sintesi di T4 e T3 (effetto di Wolff-Chaikoff). I soggetti normali sviluppano celermente un efficiente meccanismo di *escape* da questo effetto dello iodio. Ciò non avviene nei pazienti con patologia tiroidea che possono diventare ipotiroidi se assumono un maggiore apporto di iodio, anche per brevi periodi.

I pazienti a rischio di ipotiroidismo iodio-indotto sono quelli con tiroidite cronica autoimmune, quelli sottoposti a tiroidectomia subtotala, a terapia radiometabolica o affetti da tiroidite post-partum e subacuta.

L'eccesso di iodio può essere determinato dall'uso di farmaci o altri prodotti contenenti iodio come iodosan, betadine, amiodarone e mezzi di contrasto iodati.

Ricordiamo, infatti, che sono in aumento le forme

iatrogehe legate a un più largo uso di farmaci quali:

- Amiodarone: farmaco antiaritmico, ha un alto contenuto di iodio che può inibire la sintesi e il rilascio degli ormoni tiroidei nonché la conversione periferica di T4 in T3, causando ipotiroidismo nel 5-20% dei pazienti.
- I farmaci tireostatici (*metimazolo*, *propiltiuracile* e *perclorato*) vengono utilizzati nel trattamento dell'ipertiroidismo e il loro dosaggio è in eccesso può causare ipotiroidismo.
- Interferon-alpha: usato come terapia per alcune neoplasie e nel trattamento dell'epatite B e C.
- Interleukin-2 (IL-2): farmaco utilizzato nel trattamento di alcuni tumori metastatici e della leucemia. Può nel 2 % dei casi causare ipotiroidismo.
- Lito: farmaco utilizzato nel trattamento della depressione e dei disturbi bipolari, rallenta la sintesi e il rilascio degli ormoni tiroidei, potendo causare ipotiroidismo fino al 20-30% dei pazienti trattati.
- L'etionamide, un farmaco antimicobatterico usato in seconda linea nel trattamento della tubercolosi, è strutturalmente molto simile al metimazolo ed è una rara causa di ipotiroidismo.²⁷

In genere queste forme di ipotiroidismo iatrogeno sono transitorie in quanto regrediscono con la sospensione del trattamento.

Nei pazienti in terapia con questi farmaci si suggerisce il dosaggio sierico del TSH ogni 6-12 mesi.

Pazienti ipotiroidi in terapia con dosaggi adeguati di levotiroxina, possono sviluppare ipotiroidismo in corso di trattamento con farmaci che ne inibiscono l'assorbimento (colestiramina, sucralfato, idrossido di alluminio, inibitori di pompa protonica, solfato ferroso, statine), farmaci che ne aumentano la clearance (carbamazepina, rifampicina, fenitoina) o che riducono la conversione della T4 a T3 (amiodarone). Il *sunitinib* è un inibitore della tirosina chinasi non specifico, con attività anti tumorale e anti-angiogenica. Il suo utilizzo è approvato nei tumori gastrointestinali stromali e nel carcinoma renale. L'ipotiroidismo sembra essere una complicanza comune di questa terapia (36%).²⁸

La sospensione della terapia tiroxinica TSH sop-

Tabella 6. Valori mediani di ioduria e di introito di iodio con il cibo nella popolazione.

Concentrazioni mediane di ioduria (µg/L)	Introito di iodio con la dieta (µg/day)	Stato nutrizionale di iodio
<20	<30	Severa deficienza
20-49	30-74	Moderata deficienza
50-99	75-149	Lieve deficienza
100-199	150-299	Ottimale
200-299	300-449	Più che ottimale
>299	>449	Possibile eccesso

Tradotta e modificata da WHO, UNICEF and ICCIDD, 2001.²⁴

Tabella 7. Fattori di rischio per l'insorgenza di ipotiroidismo primitivo.

In presenza di almeno una delle sottostanti condizioni, il/la paziente presenta un più elevato rischio di ipotiroidismo:

- donna di età superiore a 60 anni
- familiari di primo grado con una patologia autoimmune
- familiarità per patologia tiroidea
- presenza di una patologia autoimmune endocrino - metabolica come il diabete mellito tipo 1, morbo di Addison, POF (*premature ovarian failure*)
- presenza di altra patologia autoimmune quale l'artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico o malattia infiammatoria cronica
- precedente trattamento con radioiodio o in terapia con antitiroidei
- pregressa irradiazione del collo o della parte alta del torace
- precedente chirurgia della tiroide
- recente gravidanza o parto negli ultimi sei mesi

pressiva in pazienti non ipotiroidei è, a volte, seguita da una fase di ipotiroidismo transitorio finché la secrezione di TSH e quindi la funzione tiroidea non tornano alla normalità.

Infine alcune malattie rare possono infiltrare la tiroide come la tiroidite fibrosa (tiroidite di Reidel), l'emocromatosi, l'amiloidosi, la sclerodermia, la leucemia e la cistinosi, con conseguente ipotiroidismo.^{29,30} Le infezioni della tiroide (da *M. tuberculosis* e *P. carinii*) possono danneggiare la tiroide fino a causare ipotiroidismo. La sarcoidosi può causare gozzo, ma data la più alta prevalenza di AAT in questi pazienti, l'ipotiroidismo può avere un'origine autoimmune.

Un ipotiroidismo transitorio può presentarsi nel corso di diverse forme di tiroidite: tiroiditi silenti e subacute sono caratterizzate da una fase di ipertiroidismo transitorio, frequentemente seguito da un ipotiroidismo transitorio e quindi da un ripristino della funzione tiroidea. L'ipotiroidismo transitorio può durare da qualche settimana fino a sei mesi: i pazienti con una sintomatologia sfumata possono non richiedere terapia, mentre quelli con ipotiroidismo sintomatico necessitano di trattamento sostitutivo con L-T4.

Il 20-30% delle donne con tiroidite post-partum, sviluppa un ipertiroidismo seguito da un ipotiroidismo transitorio, mentre nel 40-50% si manifesta solo un ipotiroidismo transitorio. In entrambi i casi l'ipotiroidismo dura da qualche settimana a pochi mesi.

In genere queste forme sono transitorie, tuttavia, in circa il 30% delle donne con tiroidite postpartum (PPT), l'ipotiroidismo diventa permanente.

Le disfunzioni tiroidee del post-partum sono dovute principalmente alla tiroidite post-partum³¹ e, solo in una minoranza di casi, ad altre condizioni quali la tiroidite subacuta, il morbo di Basedow-Graves (o come esordio o come recidiva), ipertiroidismo iatrogeno da mancata riduzione della dose gravidica di levotiroxina e, più raramente, ipofisite linfocitica e necrosi ipofisaria (sindrome di Sheehan). Secondo un classico lavoro canadese su quasi 1400 donne, il 6% sviluppa disfunzione tiroidea entro i 12 mesi successivi al parto.³² La tiroidite post-partum era circa 30 volte più frequente del morbo di Basedow (95,8% contro 3,6%).

In una revisione della letteratura del 2006³³ la prevalenza media della PPT nel mondo era dell'8,1%, del 5% secondo una più recente revisione del 2012,³⁴ con ampie variazioni geografiche. La maggiore predittività è data dalla positività per gli AbTPO, poiché circa la metà delle donne con tale positività durante la gravidanza o al parto svilupperà poi la tiroidite post-partum entro i 12 mesi successivi.

Infine l'ipotiroidismo consuntivo è una forma molto rara di ipotiroidismo, caratterizzata da degradazione eccessiva di ormone tiroideo, a causa della produzione ectopica (tumori vascolari e del tessuto connettivo) della desiodasi di tipo 3 (normalmente espressa dalla placenta, con il compito di proteggere il feto da eccessi di ormoni tiroidei materni circolanti), che metabolizza la T4 a rT3 (e la T3 a T2). La sintomatologia è variabile e dipende dal grado di ipotiroidismo: i più frequenti sono astenia, adinamia, sonnolenza, intolleranza al freddo. I pazienti, comunque, visto l'andamento indolente della malattia, notano di rado cambiamenti significativi. La sintomatologia in alcune condizioni può essere fuorviante, perché il paziente può riferire disturbi normalmente attribuiti ad iperattivazione adrenergica (palpitazione e nervosismo) e quindi suggestivi di ipertiroidismo più che di ipotiroidismo.¹⁹

La Tabella 7 elenca i fattori di rischio per l'insorgenza di ipotiroidismo primitivo.

Bibliografia

1. Sehgal V, Singh Bajwa SJ, Sehgal R, Bajaj A. Clinical conundrums in management of hypothyroidism in critically ill geriatric patients. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12:e13759.
2. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-6.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
4. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating

- hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993;43:107-9.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p 467.
 6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
 7. Health Search, Istituto di Ricerca della S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie). VIII Report - Anno 2013-14. Firenze: Casa Editrice Rixpress; novembre 2014.
 8. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128-41.
 9. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
 10. Brabant G, Peeters RP, Chan SY, et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *Eur J Endocrinol* 2015;173:1-11.
 11. Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ* 2001;322:798.
 12. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068-78.
 13. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:407-12.
 14. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:646-52.
 15. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity pre-conception and in pregnancy. *Clin Endocrinol* 2015;82:313-26.
 16. Lee SL. Hashimoto thyroiditis; Updated February 25, 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/120937-overview> Accessed: November 14, 2013.
 17. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
 18. Benvenga S, Trimarchi F. Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-yr experience. *Thyroid* 2008;18:429-41.
 19. Guglielmi R, Frasoldati A. Ipotiroidismo: introduzione e classificazione. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90.
 20. Sridama V, McCormick M, Kaplan E et al. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984;311:426-32.
 21. Littlely MD, Shalet SM, Morgenstern GR, et al. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med* 1991;78:265-74.
 22. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Hypothyroidism. A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892-7.
 23. Andersson M, Takkouche B, Egli I, et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005;83:518-25.
 24. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers; publ. WHO/NHD/01.1. Geneva: WHO; 2001.
 25. Zimmerman MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668-72.
 26. Bourdoux P, Delange F, Gerard M, et al. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: A possible etiologic factor in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:613-21.
 27. McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide. *N Engl J Med* 2005;352:2757-9.
 28. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660-4.
 29. Barsano CP. Other forms of primary hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p 768.
 30. Pasargiklian E, Barbarino A. Malattie della tiroide (estratto dal "Trattato di Patologia Medica" di U. Teodori, vol. IV - 1980).
 31. Muller AF, Drexage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of child-bearing age: recent insight and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30.
 32. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, et al. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992;15:265-72.
 33. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006;16:573-82.
 34. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol* 2012;97:334-42.

Ipotiroidismo e autoimmunità

Paolo Montanari, Francesca Borghi, Lorenzo Finardi

Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale E. Franchini, Montecchio Emilia (RE), Italia

RIASSUNTO

La tiroidite di Hashimoto (HT), denominata anche tiroidite cronica autoimmune, è la principale causa di ipotiroidismo. Fu descritta per la prima volta oltre un secolo fa in donne ipotiroidee con gozzo ed infiltrato linfocitario diffuso, fibrosi e atrofia parenchimale all'esame istologico. Nella classificazione, oltre alla classica forma, vengono incluse anche la variante atrofica, la tiroidite silente e del post-partum, la tiroidite da IgG4. La HT è causata da un complessa interazione tra fattori di predisposizione genetica ed ambientali che determinano una alterazione della tolleranza immunitaria. La maggior parte delle forme di HT evolve verso un ipotiroidismo, sebbene la progressione possa essere molto lenta. La diagnosi si fonda sulla determinazione di anticorpi circolanti: anticorpi anti tireoperossidasi, più specifici, ed anti tireoglobulina, ed aspetti di ridotta e disomogenea ecostruttura all'esame ecografico. La HT può associarsi frequentemente ad altre patologie endocrine, nel complesso delle sindromi poliendocrine autoimmuni tipo 1 e 2, ma anche ad altre patologie non endocrine quali malattie reumatiche, cirrosi biliare primitiva, celiachia, vitiligine. Il trattamento non è rivolto al meccanismo patogenetico ma alla correzione dell'ipofunzione tiroidea con levotiroxina.

Introduzione

La principale causa di ipotiroidismo nei paesi a sufficiente apporto iodico è la tiroidite di Hashimoto (HT), denominata anche tiroidite cronica autoimmune o tiroidite cronica linfocitaria. La HT rappresenta il prototipo di malattia autoimmune organo-specifica. Tuttavia, in molti casi, può essere associata, nello stesso paziente, ad altre patologie autoimmuni organo-specifiche oppure, seppure meno frequentemente, a sindromi autoimmuni sistemiche.¹ In questo capitolo verranno focalizzati gli aspetti principali della HT e delle patologie associate, privilegiando un *taglio* prevalentemente clinico.

Tiroidite cronica autoimmune

La HT fu descritta per la prima volta dal medico giapponese Hakara Hashimoto nel 1912 (Figura 1) che analizzò la tiroide di quattro donne, di cui una con ipo-

tiroidismo conclamato, sottoposte a tiroidectomia per gozzo. All'esame istologico le ghiandole non presentavano le caratteristiche peculiari del gozzo colloidale, ma erano caratterizzate da un infiltrato linfocitario diffuso (*struma linfomatoso*).²

Attualmente la definizione generale di HT comprende la tiroidite di Hashimoto propriamente detta, associata a gozzo diffuso e la tiroidite autoimmune ad impronta atrofica. È una malattia organo-specifica, caratterizzata morfologicamente da diffusa infiltrazione



Figura 1. Hakara Hashimoto.

Corrispondente: Paolo Montanari, Responsabile Struttura Operativa Semplice di Medicina Interna, Ospedale E. Franchini, via Barilla 16, 42027 Montecchio Emilia (RE), Italia.
Tel.: +39.0522.860276 - Fax: +39.0522.860292.
E-mail: paolo.montanari@ausl.re.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Montanari et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):11-18

linfocitaria, fibrosi e atrofia tissutale, dalla positività di autoanticorpi circolanti, anti-tireoperossidasi (Ab-TPO) e, seppure meno specifici, anti-tireoglobulina (Ab-Tg) e da vari gradi di disfunzione tiroidea.

Ancora non esiste una classificazione della tiroidite autoimmune accettata internazionalmente. Sulla base dell'eziologia può essere classificata in una forma primaria o secondaria.³

La *HT primaria* è la più comune forma di tiroidite e comprende la forma classica, la tiroidite silente, la tiroidite del post-partum e la tiroidite da immunoglobuline IgG4. La *tiroidite silente* (o *painless thyroiditis*) è una condizione patologica transitoria caratterizzata da tiroidite linfocitaria, gozzo indolente, tireotossicosi o ipotiroidismo o entrambi in successive fasi. Quando questa condizione avviene dopo il parto, viene definita *tiroidite del post-partum*.⁴

La *tiroidite da Immunoglobuline G4* (IgG4) è di recente descrizione.⁵ È clinicamente associata alla malattia da IgG4, ora ampiamente riconosciuta come malattia sistemica multi-organo; è caratterizzata da aumento di IgG4 nel siero ed un maggiore infiltrato che, al contrario di quanto osservato nelle altre varianti di HT, è ricco in plasmacellule produttrici di IgG4 e maggiore fibrosi interstiziale. Si distingue, clinicamente, da un minor rapporto femmine/maschi, generalmente da un titolo autoanticorpale maggiore rispetto alla HT non IgG4 e da una più rapida progressione verso l'ipotiroidismo.

La *HT secondaria* è anch'essa di recente descrizione.⁶ Include le forme in cui un agente eziologico può essere chiaramente identificato. È più frequentemente iatrogena ed indotta da farmaci immunomodulatori. Era già nota quella da interferone alfa. Negli ultimi anni, l'espansione della immunoterapia in oncologia ha determinato una serie di eventi avversi immuno-correlati tra cui tiroiditi che sono state descritte, ad esempio, dopo la somministrazione di anticorpi monoclonali che bloccano la proteina coinvolta nella inattivazione delle cellule T attivate, CTLA-4.^{7,8}

Diagnosi

Gli Ab-TPO o gli Ab-TG sono presenti globalmente nel 95% dei casi di HT confermata istologicamente. Gli Ab-TPO sono il principale marcatore di autoimmunità tiroidea e vengono ricercati *una tantum* al momento della prima diagnosi e non richiedono controlli seriati nel tempo. La maggiore prevalenza ed il titolo più alto rispetto agli Ab-TG rende la determinazione di questi ultimi non necessaria in prima battuta. Infatti gli Ab-TG sono meno sensibili (positivi nel solo 60-80% dei pazienti con HT) e soprattutto meno specifici (positivi in un'alta percentuale di soggetti sani) e quindi andrebbero richiesti soltanto in caso di forte sospetto ecografico e funzionale di tiroi-

dite autoimmune con negatività degli Ab-TPO.⁹ Nella tiroidite del post-partum gli Ab-TPO hanno anche un particolare valore predittivo poiché una donna con titolo positivo all'inizio di una gravidanza è a maggior rischio di sviluppare un ipotiroidismo nel primo anno dopo il parto. Il titolo degli Ab-TPO correla bene con il grado di infiltrazione linfocitaria autoimmune.¹⁰ Il quadro ecografico più comune della HT è di una tiroide che può essere di volume aumentato, normale o notevolmente ridotto, margini polilobulati, ecostruttura disomogenea con diffusa ipoecogenicità che può essere parenchimale a zolle, aspetto pseudonodulare, maculato a *pelle di leopardo*, aspetto con spesse strie iperecogene¹¹ (Figura 2).

Lo stato funzionale viene definito dal dosaggio del TSH, idealmente con algoritmo *reflex*: si esegue cioè una determinazione del TSH, se questa risulta alterata, il laboratorio procede automaticamente con il dosaggio di fT3 e fT4, la cui determinazione assume pertanto una maggiore appropriatezza con anche un associato risparmio economico.¹² L'esame istologico è confermativo ma non necessario per la diagnosi in quanto l'infiltrato linfocitario all'interno della tiroide viene osservato, seppure in gradi diversi, in tutti i pazienti con positività degli Ab-TPO. L'agoaspirato tiroideo si rende necessario soltanto in caso di gozzo a rapida crescita e di consistenza aumentata o fisso, o noduli sospetti di neoplasia. Le diverse possibili manifestazioni cliniche possono generare confusione nella definizione diagnostica della HT. La presenza dei soli autoanticorpi anti-tiroide non sarebbe sufficiente per la diagnosi, perché possono essere presenti, seppur in esigua percentuale e a basso titolo, in pazienti con malattie tiroidee non autoimmuni e in soggetti normali. Se, del resto, vengono considerati affetti da HT solo pazienti con anticorpi anti-tiroide che presentano disfunzione tiroidea, vengono esclusi i soggetti con HT con normale funzione tiroidea. Vi è ormai ampia condivisione che una definizione più corretta di HT includa la presenza di anticorpi anti tiroide associata ad un pattern ecografico ipoecogeno e disomogeneo, come sopra descritto, indipendentemente dalla funzione tiroidea.¹³

Epidemiologia e storia naturale

La HT era considerata rara fino alla fine degli anni 50 ed è invece attualmente la più frequente malattia autoimmune.

La prevalenza è influenzata, oltre che dalla scelta dei criteri diagnostici, come sopra esposto, anche da sesso, età e fattori ambientali. I maggiori studi epidemiologici risalgono all'era pre-ecografica e riportano un'incidenza di circa 1 caso per 1000 persone anno. Nello studio condotto sulla popolazione inglese di Wickham,¹⁴ Ab-TPO sono stati riportati nel 7% della

popolazione, con un rapporto di 8/1 tra donne e uomini. Ipotiroidismo conclamato era presente nel 1% delle donne e meno dello 0,1% degli uomini, mentre ipotiroidismo subclinico risultava nell'8% delle donne e nel 3% degli uomini, con un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età.

Risultati simili derivano da uno studio su popolazione statunitense,¹⁵ con prevalenza di ipotiroidismo conclamato del 0,3% e subclinico del 4,3%.

Inoltre la HT risulta più comune nella razza bianca ed asiatica rispetto agli afro-americani. Tra i fattori ambientali, il fumo ha un sorprendente effetto protettivo sulla HT, al contrario del morbo di Graves, con un meccanismo che rimane sconosciuto.¹⁶ Invece, il maggior apporto iodico con la dieta si associa ad una maggiore prevalenza di HT, potendo variare da 0,2% a 1,3% in caso di, rispettivamente, basso o elevato apporto iodico.¹⁷ Dove sono stati realizzati programmi di integrazione iodica nella dieta, a fronte di una riduzione del gozzo, è stato registrato un aumento di Ab-TPO e di ipotiroidismo.¹⁸

La progressione dei soggetti eutiroidei con positività autoanticorpale verso l'ipotiroidismo conclamato è spesso molto lenta. Nel follow-up a venti anni dello

studio Wickham,¹⁴ soltanto il 9% dei soggetti in cui si è sviluppato un ipotiroidismo aveva un'età inferiore a 45 anni. Dopo tale età l'incidenza di sviluppo di ipotiroidismo aumenta progressivamente, con 51% dei casi diagnosticati tra 45 e 64 anni.

Pertanto sono i pazienti più anziani i più propensi a sviluppare l'ipotiroidismo, ma l'evoluzione in ipotiroidismo è comunque imprevedibile nel singolo soggetto, poiché può manifestarsi in qualsiasi fase della malattia.

I maggiori fattori di rischio per tale evoluzione sembrano essere valori già inizialmente elevati del TSH e l'elevato titolo anticorpale. L'eccessiva assunzione di iodio con la dieta (es. alghe marine), oppure, in generale, preparati cosmetici (creme o gel anticellulite, disinfettanti su mucose) o farmacologici (amiodarone, litio, iodio) ad alto contenuto iodico possono causare, come già indicato in precedenza, un ipotiroidismo transitorio in pazienti con ipotiroidismo subclinico autoimmune.

Tale condizione è quasi sempre reversibile con la riduzione dell'apporto iodico.¹⁹ Il gozzo, nel corso degli anni tende a ridursi e occasionalmente la tiroide si atrofizza.

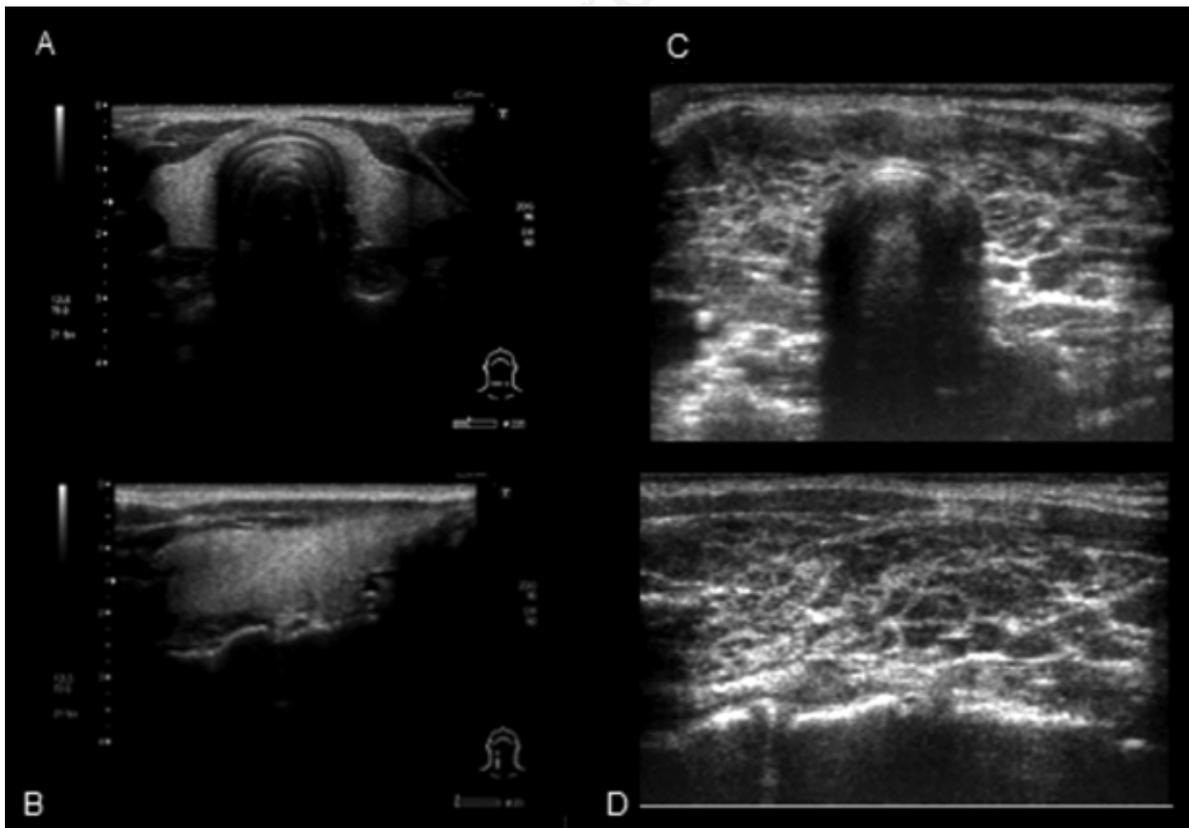


Figura 2. Ecografia tiroidea: A) scansione trasversale di tiroide normale; e C) di tiroidite di Hashimoto. B) Scansione longitudinale di tiroide normale; e D) di tiroidite di Hashimoto.

Eziopatogenesi

Il meccanismo che innesca la reazione autoimmune non è ancora noto.

Dati epidemiologici suggeriscono una possibile e complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali alla base della alterazione della tolleranza immunologica e allo sviluppo della malattia.

Fattori genetici

Vi sono numerose evidenze epidemiologiche che indicano che la prevalenza della HT è più elevata in alcune famiglie ed in membri della stessa famiglia, con un rischio relativo di contrarre la malattia tra fratelli che va da 10 a 45 a seconda degli studi, con una modalità di trasmissione apparentemente autosomica dominante.²⁰

Numerosi geni sono stati chiamati in causa nella predisposizione alla HT, sia rilevati con studi tradizionali caso-controllo (geni appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità HLA, polimorfismi del gene *CTL-4*), sia rilevati con metodiche più recenti quali studi di associazione *genome-wide* e immunochip (in gran parte geni implicati nella funzione T-cellulare, geni delle immunoglobuline e di alcune citochine e geni tiroide-specifici quali i codificanti la tireoglobulina e la tireoperossidasi).²¹

Nei pazienti con HT di razza caucasica, ma non in altri gruppi etnici, è stata rilevata un'umentata frequenza di HLA-DR3, DR4 e DR5.²²

In popolazioni giapponesi HLA-DR2 e DQ1 sembrerebbero avere un ruolo protettivo.²³ Tuttavia, resta ancora molto difficile stabilire il ruolo e la definizione di geni con effetto protettivo o predisponente.²⁴ Infine, è stata riscontrata anche una maggiore prevalenza di HT in alcune anomalie cromosomiche come la sindrome di Down (16-28%) e la sindrome di Turner (fino al 50%).^{25,26}

Fattori ambientali

I fattori ambientali sembrerebbero avere un ruolo di *triggers* in soggetti geneticamente predisposti. Tra questi, i principali sarebbero l'eccesso di iodio, deficit di selenio, farmaci ed alcune infezioni virali, radiazioni ionizzanti. Il legame tra fattori ambientali ed autoimmunità è basato sul principio che qualsiasi alterazione derivante da un insulto chimico, infettivo, radiante possa contribuire all'attivazione di una risposta immune innata e, nei soggetti predisposti, allo sviluppo di malattia.²⁷

Il meccanismo che sottende l'effetto pro-immunogenico dello iodio nell'uomo non è noto, ma nel ratto è stato dimostrato che aumenta l'immunogenicità della tireoglobulina.²⁸ Per quanto riguarda il selenio, è stato ipotizzato che la sua carenza possa giocare un ruolo pa-

togenetico in quanto ampiamente rappresentato nelle selenio-proteine tiroidee come la deiodinasi e la glutazione perossidasi. Minime quantità di selenio risultano sufficienti per una adeguata attività delle deiodinasi, tuttavia lo stato del selenio sembra avere un impatto sullo sviluppo di patologie tiroidee e la sua importanza nella HT è stata enfatizzata in alcuni studi.²⁹ Una recente meta-analisi dei trials di supplementazione con selenio non ha mostrato effetti benefici sulla morfologia tiroidea, sebbene il titolo anticorpale si sia ridotto dopo tre mesi di trattamento.³⁰ Una Cochrane review è giunta alle stesse conclusioni, con evidenza che gli studi attuali sono inadeguati per stabilirne un beneficio.³¹ È in corso lo studio CATALYST che potrebbe rispondere definitivamente sul ruolo del selenio nella HT.³²

Tra i farmaci che possono favorire lo sviluppo della HT e/o la sua progressione verso l'ipotiroidismo vi sono l'interferone alfa,³³ l'interleuchina-2, fattori stimolanti di colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF),^{34,35} farmaci antiretrovirali,³⁶ anticorpi monoclonali,^{7,8} litio e amiodarone.³⁷

Una estensiva review su questo argomento è stata recentemente pubblicata.³⁸

Per quanto riguarda il possibile ruolo di infezioni virali, sono stati riscontrati componenti di virus quali Parvovirus B19, Coxsackie ed Herpes,^{39,40} HCV⁴¹ in tiroidei di HT ma vi sono risultati contrastanti e poco convincenti, per la difficoltà di definire un'associazione causale certa.⁴²

Anche le radiazioni ionizzanti sono state considerate tra i possibili fattori ambientali della HT, ma con risultati contrastanti.⁴³ Dopo l'incidente nucleare di Chernobyl, i bambini esposti hanno sviluppato una maggiore frequenza di Ab-TPO, ma senza evidenza di un maggiore sviluppo di ipotiroidismo.⁴⁴ D'altra parte è stata riconosciuta l'insorgenza di ipotiroidismo autoimmune in pazienti sottoposti a terapia radiante sul collo e testa.⁴⁵ Infine, il trattamento con Iodio-131 può determinare la comparsa o un aumento, ma quasi sempre transitori, di anticorpi anti-tiroidei.⁴⁶

Patogenesi

Nonostante un grande numero di studi, il preciso meccanismo patogenetico della HT non è ancora noto ed appare estremamente complesso per cui non viene qui trattato per esteso. Per un approfondimento specifico si rimanda ad una recente pubblicazione di Ajjan *et al.*²⁴

In estrema sintesi, l'interazione tra i fattori genetici ed ambientali sopraesposti, porta ad una alterazione della tolleranza immunitaria con difetto delle cellule T-regolatrici ed attivazione di linfociti T CD4 i quali, a loro volta, reclutano linfociti CD8 e linfociti B. Tale attivazione, anche attraverso la stimolazione della sintesi di citochine infiammatorie e chemochine, può essere direttamente citotossica verso la cellula follicolare tiroidea oppure può alterare l'integrità antige-

nica della perossidasi, della tireoglobulina e con minor frequenza, anche del recettore del TSH e del co-transportatore sodio/iodio (NIS), con formazione dei rispettivi auto-anticorpi e relative conseguenze sulla funzione immunologica e metabolica.

Associazione con altre patologie

La HT può essere associata ad altre patologie endocrine ma anche non-endocrine.

Le prime rientrano nelle sindromi poliendocrine autoimmuni (SPA), bene etichettate sul piano nosografico da Neufeld nel 1980 che identificò 4 forme di SPA:

- tipo 1 (morbo di Addison, ipoparatiroidismo, candidiasi muco-cutanea cronica);
- tipo 2 (morbo di Addison e tiroidite autoimmune);
- tipo 3 (tiroidite autoimmune e altre malattie autoimmuni escluso il morbo di Addison);
- tipo 4 (associazione di altre patologie endocrine).⁴⁷

Anche se l'individuazione dei tipi 2, 3 e 4 non è risultata giustificata da caratteristiche epidemiologiche, genetiche o patogenetiche.

Attualmente le SPA sono più comunemente distinte in due tipi: i) la *rara SPA1*, di interesse pediatrico; e ii) la *più frequente SPA2*, di nostro maggiore interesse perché tipica dell'adulto⁴⁸ (Tabella 1).

Peraltro, il termine *sindromi poliendocrine* non sarebbe corretto, in quanto molte delle manifestazioni di malattia non riguardano organi endocrini.

La SPA2 ha una prevalenza di circa 4-5/100.000 abitanti ed un rapporto femmine/maschi di 3/1. L'insorgenza avviene mediamente tra i 20 e i 60 anni, con maggior frequenza nella terza o quarta decade.

Le principali manifestazioni della SPA2 sono: tiroidite autoimmune, in particolare HT (66%), diabete (61%), morbo di Addison (19%), insufficienza ovarica (5%), vitiligine (20%), alopecia (6%), anemia perniciosa (5%).

Le più frequenti combinazioni sono: diabete tipo 1 e HT (41%); HT e morbo di Addison, definita sindrome di Schmidt, (15%); diabete + vitiligine o HT + vitiligine (10%).

In genere vi è una lunga latenza nella manifestazione clinica tra la prima e l'ultima malattia, ma le manifestazioni cliniche sono spesso precedute dalla comparsa di anticorpi circolanti specifici, la cui determinazione può aiutare nella valutazione del rischio di emergenze endocrine, quali le crisi addisoniane.⁴⁹ Inoltre, una patologia endocrina misconosciuta, più spesso HT, è stata osservata in 1 su 7 familiari di primo grado di pazienti con SPA2. Pertanto, secondo alcuni, in questa popolazione andrebbe presa in considerazione una valutazione di screening del TSH e Ab-TPO.⁵⁰

L'ipotiroidismo si può anche riscontrare in altre due sindromi poliendocrine autoimmuni molto rare: la *sindrome IPEX* (poliendocrinopatia ed enteropatia da immuno disregolazione associate al cromosoma X) e la *POEMS* (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, alterazioni cutanee).

La HT sembra interferire con la funzione riproduttiva femminile e con il decorso della gravidanza.

È stata descritta un'associazione tra positività degli Ab-TPO ed aumento sia di infertilità che di rischio di aborti che tuttavia non ha trovato concordi tutti gli studi,^{51,52} anche perché gli outcomes negativi a riguardo di fertilità e gravidanza vengono riportati anche solo per la presenza di un ipotiroidismo anche *lieve*, indipendentemente dalla presenza degli autoanticorpi.⁵³

Circa il 5% dei neonati le cui madri sono affette da HT, in particolare della variante atrofica, sviluppano un ipotiroidismo neonatale transitorio, causato dal passaggio transplacentare di recettori anti-TSH.⁵⁴

Alla HT si possono associare anche una varietà di malattie non endocrine come la malattia celiaca, la vitiligine, la psoriasi, la sclerodermia, l'artrite reumatoide, il LES, la sindrome di Sjögren, la polimialgia reumatica

Tabella 1. Tireopatie e sindromi poliendocrine autoimmuni (SPA).

Denominazione	SPA 1 APECEDA Poliendocrinopatia Giovanile Autoimmune	SPA 2
Frequenza	Rara	Comune
Insorgenza	Infanzia	Età adulta
Trasmissione	Monogenica	Poligenica (HLA)
Manifestazioni cliniche	Ipoparatiroidismo M. di Addison Candidiasi Raramente tireopatie	Diabete M. di Addison Insufficienza ovarica Frequenti tireopatie

e l'arterite di Horton, la cirrosi biliare primitiva.^{55,56}

In passato le manifestazioni delle malattie reumatiche erano state attribuite all'ipotiroidismo. Tuttavia, successivamente, l'evidenza che tali manifestazioni possono avvenire in pazienti eutiroidei e che siano più frequenti nei pazienti ipotiroidici autoimmuni, rispetto agli ipotiroidici non autoimmuni, come i tiroidectomizzati, ha supportato maggiormente l'importanza dei meccanismi immunitari rispetto a quelli funzionali. Spesso le manifestazioni reumatiche risultano attribuibili alla malattia reumatica associata alla HT, come può essere per la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide, il LES o la sclerodermia, tuttavia alla HT si può associare anche uno spettro di manifestazioni quali artriti non erosive, poliartralgie, mialgie, fibromialgia, sindrome sicca senza una vera s. di Sjögren. Per questo motivo si ritiene che, seppure ancora non bene definito, esista un link anche patogenetico tra alcune manifestazioni reumatiche e la HT.

Un'evidenza indiretta potrebbe derivare da altre patologie fortemente sospette di essere correlate all'immunità tiroidea quali l'orticaria idiopatica cronica⁵⁷ e l'aumento del tasso di abortività nelle donne con HT.

Il messaggio clinico che, da alcuni autori viene proposto, è che la ricerca di autoanticorpi tiroidei dovrebbe essere parte del workup del reumatologo, considerato che possono fornire informazioni sulla presentazione clinica e prognostica di malattia reumatica.⁵⁸

Più controversa appare la reale esistenza di una cosiddetta encefalopatia di Hashimoto, inizialmente descritta nel 1966⁵⁹ come una encefalite ricorrente associata ad un aumento degli Ab-TPO e sensibile a trattamento corticosteroidico, ipotesi poi non più confermata da altri studi che parlano di un'encefalite autoimmune associata ma non dipendente dalla HT.⁶⁰

Recentemente è stato pubblicato un lavoro in cui si dimostra un'associazione tra una sospetta encefalite di Hashimoto ed elevati livelli intratecali e serici di IgG4.⁶¹ Saranno necessari nuovi studi, che includano rilievi istopatologici e dosaggi di IgG4, atti a valutare se possa esistere una encefalopatia legata alla variante IgG4 della HT.

Trattamento

La HT è una patologia medica e la tiroidectomia va eseguita soltanto in caso di manifestazioni compressive da parte del gozzo o da associazione di neoplasia. Il trattamento è rivolto alla correzione dell'ipofunzione tiroidea e non al meccanismo patogenetico.

In presenza di ipotiroidismo manifesto (inteso per valori di TSH > di 10 mu/L) è assolutamente indicata la terapia sostitutiva con L-tiroxina al dosaggio di 1.6-1.8 mcg/kg con modulazione in funzione dei valori del TSH, secondo le modalità e con le problematiche che saranno trattate nel capitolo specifico.

Più controversa risulta l'indicazione al trattamento dell'ipotiroidismo subclinico (inteso per valori di TSH tra 4,5 e 10 mu/L) e per il quale si rimanda, anche in tal caso, al capitolo dedicato in questa stessa monografia.

Nei pazienti affetti dalla variante IgG4 della HT è stato proposto un breve ciclo di terapia corticosteroidica poiché questo trattamento potrebbe avere un effetto di prevenzione dell'ipotiroidismo permanente,⁶² ma i dati devono essere confermati da altri studi.

I dati sulla supplementazione dietetica con selenio sono già stati riportati nel paragrafo dei fattori ambientali che possono condizionare la patogenesi della HT.

Bibliografia

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association. *Thyroid* 2012;22:1200-30.
2. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912;97:219.
3. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-7.
4. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985;60:836-43.
5. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, et al. IgG4-related disease of the thyroid gland. *Endocr J* 2012;59:273-1.
6. Manda JC, Chaudhry S. The clinical and physiological spectrum of interferon-alfa induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006;43:661-72.
7. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune check point inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1361-75.
8. Vita R, Guarnieri F, Agah R, et al. Autoimmune thyroid disease elicited by NY-ESO-1 vaccination. *Thyroid* 2014;24:390-4.
9. Nordike RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993;153:862-5.
10. Pandit AA, Vijay Warde M, Menon M. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes and antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagn Cytopathol* 2003;28:6-5.
11. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996;15:813-9.
12. Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, et al. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann Clin Biochem* 2010;47:223-7.
13. Amino N, Lazarus JH, De Groot JJ. Book chapter: Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. *Endocrinol Adult Pediatr* 2016;86:1515-27, e4.
14. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.

15. Hollowell JC, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
16. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-51.
17. Teng W, Shan Z, Teng X. Effect of iodine intake on thyroid disease in China. *N Eng J Med* 2006;354:2783-93.
18. Bijlerveld L, Jorgensen T, Perrild H, et al. Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the Dan Thy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4022-9.
19. Tajiri J, Higashi K, Morita M, et al. Studies of hypothyroidism in patients with iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:412-7.
20. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:742-6.
21. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015;14:174-80.
22. Dayan CM, Daniels CH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
23. Honda K, Tamai J, Moritz T, et al. Hashimoto's thyroiditis and HLA in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1268-73.
24. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 2015;47:702-10.
25. Kennedy RI, Jones TH, Cuckle HS. Down syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:471-6.
26. De Kerdanet M, Lucas J, Lemee F, et al. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;673-6.
27. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3661-71.
28. Barin JG, Talor MV, Sharma RB. Iodination of murine thyroglobulin enhances autoimmune reactivity in the NOD.H2 mouse. *Clin Exp Immunol* 2005;142:251-9.
29. Drutel A, Archambeaud F, Caron F, et al. Selenium and thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;77:764-72.
30. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TC, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2010;20:1163-73.
31. Van Zuuren EJ, Albusta AJ, Feodorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review. *Eur Thyroid J* 2014;3:25-31.
32. Winther KH, Watt T, Bjerner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CAT-ALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:115-26.
33. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635-42.
34. Atkins MB, Mier JV, Parkinson DR, et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *N Engl J Med* 1998;318:1557-63.
35. Hockman K, von Blomberg-van-der-Fier BME, Wagstaf J, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 1999;338:541-2.
36. Visser R, de MQ, Netea-Maier NT, et al. Hashimoto's thyroiditis presenting as acute painful thyroiditis and manifestation of an immune reconstitution inflammatory syndrome in a human immunodeficiency sero-positive patient. *Thyroid* 2012;22:853-5.
37. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
38. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effects of anticancer drugs. *Thyroid* 2013;23:1345-66.
39. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:454-60.
40. Mori K, Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:418-24.
41. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006;16:563-72.
42. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009;6:5.
43. Ehemann CR, Garbe P, Tuttle RM. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid* 2003;13:453.
44. Agate L, Mariotti S, Elisei R, et al. Thyroid antibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2729.
45. Spitalnic PF, Strauss FH. Patterns of human thyroid parenchymal reaction following low-dose childhood radiation. *Cancer* 1978;41:1098-105.
46. Pinchera A, Liberti P, Martino E, et al. Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:231-8.
47. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-62.
48. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20.
49. Betterle C, Volpato M, Rees SB, et al. Adrenal cortex and 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:939-42.
50. Wemeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, et al. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones* 2013;12:39-45.
51. Glinioer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
52. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res J Clin Endocrinol Metab* 2004;18:153-65.
53. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001;11:57-63.
54. Tamaki H, Amino N, Aozasa N, et al. Effective method

- for prediction of transient hypothyroidism in neonates born to mothers with chronic thyroiditis. *Am J Perinatol* 1989;296-303.
55. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2005;123:83, e1-9.
56. Biro E, Szeckanecz Z, Czirjak L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006;17:202-17.
57. Kandeel AA, Zeid M, Held T, et al. Evaluation of chronic urticarial in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Immunol* 2001;21:335-47.
58. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 204; 71:275-83.
59. Brain L, Jellinek EH, Ball K, et al. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-4.
60. Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, et al. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. A case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002;12:393-8.
61. Hosoi Y, Kono S, Terada T. Hashimoto's encephalopathy associated with an elevated intrathecal IgG4 level. *J Neurol* 2013;260:1174-6.
62. Watanabe T, Manuyama M, Ito T, et al. Clinical features of a new disease concept: IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:325-30.

L'ipotiroidismo subclinico

Davide Brancato, Francesca Provenzano

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale Civico di Partinico (PA), Italia

RIASSUNTO

L'ipotiroidismo subclinico (IpoS) (TSH sierico > al range di riferimento, con FT4 ed FT3 sieriche nella norma) comprende l'IpoS lieve (TSH ≤ 10 mU/L) e l'IpoS severo (TSH >10 mU/L). La diagnosi di IpoS deve tenere conto di range di riferimento età-specifici, visto che il TSH, nei soggetti adulti, correla direttamente con l'età. La prevalenza dell'IpoS è >3% della popolazione generale ed aumenta fino al 20% nelle donne in età avanzata. La tiroidite cronica autoimmune è la causa principale di IpoS, ed è caratterizzata da una lenta progressione verso l'ipotiroidismo conclamato, spesso preceduta da una lunga fase in cui i valori di TSH sierico possono rientrare spontaneamente nel range di norma, una possibilità di cui è necessario tenere conto prima di iniziare la terapia, eventualmente ripetendo il dosaggio del TSH a distanza di 3-6 mesi. L'IpoS, spesso asintomatico, determina multiple alterazioni fisiopatologiche che giustificano la correlazione tra concentrazione di TSH sierico e rischio di mortalità totale, eventi coronarici fatali e non fatali, stroke non fatale, scompenso cardiaco, progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC), disfunzione cognitiva, carcinoma papillare della tiroide, e carcinomi extratiroidei. Tuttavia, tale correlazione scompare nei soggetti anziani e addirittura si inverte in soggetti di età >85 anni. Pertanto, il trattamento con levotiroxina sodica è indicato: nei soggetti di età $\leq 70-85$ anni e con IpoS severo; nei soggetti di età $\leq 70-85$ anni e con IpoS lieve, e in quelli di età $\geq 70-85$ anni e con IpoS severo, se siano presenti sintomi da ipotiroidismo o gozzo, disfunzione cognitiva, scompenso glicometabolico, ipercolesterolemia, aumento dello spessore intima-media carotideo, coronaropatia, scompenso cardiaco, IRC. In tutti gli altri casi è raccomandato un follow up (ogni 6-12 mesi).

Introduzione

L'ipotiroidismo subclinico (IpoS) è definito dal riscontro di concentrazioni sieriche di TSH superiori al range di riferimento, insieme a concentrazioni sieriche di FT4 ed FT3 entro il range di riferimento. Nell'ipotiroidismo conclamato, invece, si osservano valori di FT4 (ed eventualmente, anche di FT3) inferiori al range di riferimento.¹

L'epidemiologia, l'eziologia, la fisiopatologia, il significato biologico, e gli aspetti diagnostico-terapeutici dell'IpoS sono profondamente differenti in relazione all'età ed al contesto di presentazione: nel presente paper non verranno prese in considerazione le forme di IpoS in età pediatrico-adolescenziale né l'IpoS in gravidanza, che meriterebbero un'ampia e

separata trattazione, ma concentreremo l'attenzione sulle forme di IpoS che si presentano in età adulta e geriatrica, queste ultime certamente di più frequente riscontro per l'internista.

I pazienti con IpoS vengono spesso classificati in due gruppi: quelli con TSH ≤ 10 mU/L (IpoS lieve; circa il 75-90% dei casi) e quelli con TSH >10 mU/L (IpoS severo; circa il 10-25% dei casi).^{2,3}

Tuttavia, la definizione del limite superiore del range di riferimento del TSH, e dunque dell'IpoS, non è univoca. Il *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) III, ha osservato che, dopo avere escluso i soggetti con storia personale o familiare di malattie tiroidee e/o positività per autoanticorpi tiroidei, il 95% dei soggetti adulti mostra una concentrazione di TSH sierico entro un range di 0,45-4,12 mU/L.⁴ Tuttavia, la *National Academy of Clinical Biochemists* indica che il 95% dei soggetti senza evidenza di malattia tiroidea mostra concentrazioni di TSH <2,5 mU/L.⁵ Tale indicazione è rafforzata da un'ampia metanalisi che dimostra come un TSH nella metà superiore del range di normalità possa essere associato ad effetti avversi metabolici e cardiovascolari.⁶ Peraltro, il range di riferimento del TSH varia in funzione di vari parametri, quali etnia, indice di massa corporea, introito iodico, età: quest'ultimo parametro ha una forte influenza sul limite superiore del range di riferimento del TSH, che aumenta di circa 0,3 mU/L per ogni decennio dopo i 40 anni di età, a causa del cambiamento fisiologico del set-point ipotalamico.⁷ Pertanto, vista la forza della

Corrispondente: Davide Brancato, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale Civico di Partinico, via U. Giordano 174, 90144 Palermo, Italia.
Tel.: +39.091585056.
E-mail: davide.brancato@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright D. Brancato e F. Provenzano, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):19-27

correlazione età-limite superiore del range di riferimento del TSH, è auspicabile considerare, piuttosto che un singolo valore indipendente dall'età, una serie di limiti superiori del range di riferimento del TSH che siano età specifici, e che quindi possano essere utilizzati sia nella definizione di IpoS che nella scelta del target di TSH in corso di terapia sostitutiva con levotiroxina (L-T4) (Tabella 1).⁸

L'IpoS mostra una prevalenza, nella popolazione generale in aree iodio-replete, del 3-10%, valore che si incrementa con l'età e nelle femmine, fino a raggiungere circa il 20% nelle donne di età >60 anni. Tuttavia, va sottolineato che tali dati di prevalenza non tengono conto del suddetto incremento fisiologico del TSH che si verifica con l'età, con una potenziale sovrastima della prevalenza dell'IpoS.^{1-4,8}

La storia naturale dell'IpoS è determinata dall'eziologia sottostante, e può essere schematicamente inquadrata in due forme: non transitorie e transitorie. Considerato che, nelle aree iodio-replete, il principale fattore eziologico dell'IpoS non transitorio è rappresentato dalla tiroidite cronica autoimmune (TCA), la storia naturale di queste forme è generalmente caratterizzata da una lenta progressione verso l'ipotiroidismo conclamato, con una velocità di progressione che varia soprattutto in funzione della concentrazione di TSH sierico al baseline e della positività auto-anticorpale tiroidea: in uno studio prospettico molto recente, un TSH >8 mU/L al baseline indica, nel 34% dei soggetti, la necessità di ricorrere, entro 5 anni, a terapia con L-T4,⁹ ma un TSH >6 mU/L al baseline predice, nel 55% dei soggetti, la progressione all'ipotiroidismo conclamato entro 10 anni, con valori maggiori in caso di iniziale positività autoanticorpale,¹⁰ e la combinazione TSH >2,5 mU/L con anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) e/o anti-tireoglobulina (AbTg) positivi predice, nel 4-21% delle donne, dopo oltre 10 anni, un ipotiroidismo più severo.¹¹ Oltre alla TCA, altre cause di IpoS non transitorio sono: tiroidectomia parziale, trattamento con radioiodio, radioterapia esterna a carico di testa e collo, malattie infiltrative tiroidee (linfoma, amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, tiroidite di Riedel...), mutazioni del

gene del recettore del TSH o del $G\alpha$, forme di ipotiroidismo centrale permanente.²

Diagnostica

La diagnostica dell'ipotiroidismo subclinico si fonda su tre elementi: dosaggio di TSH, FT4 ed FT3 sierici; dosaggio degli AbTPO ed AbTg; ecografia tiroidea.¹²

Una concentrazione sierica del TSH >del range di riferimento è l'elemento diagnostico fondamentale dell'IpoS. Tuttavia, va sottolineato come il riscontro di una singola elevazione del TSH non indichi necessariamente una condizione di ipotiroidismo, in quanto il TSH può essere elevato transitoriamente per ragioni fisiologiche/parafisiologiche, ma anche a causa di un IpoS transitorio (primario o centrale).¹² Pertanto, nella valutazione diagnostica, prima di porre una sicura diagnosi di ipotiroidismo, è opportuno considerare sempre una delle condizioni indicate in Tabella 2, e ripetere il dosaggio del TSH (e dell'FT4) dopo circa 2-3 mesi. Inoltre, non si deve dimenticare che la presenza di isoforme bio-inattive del TSH può spiegare l'elevazione della concentrazione del TSH in alcuni individui.¹³

Considerato che in Italia la principale eziologia dell'IpoS è di gran lunga rappresentata dalla TCA, è certamente utile, nei casi di sospetto IpoS, il dosaggio degli AbTPO e degli AbTg: sebbene gli AbTPO siano considerati avere un maggiore valore predittivo positivo e negativo nella diagnosi di TCA e nella progressione dell'IpoS verso forme più severe di ipotiroidismo,¹⁴ un recente studio effettuato in Sicilia suggerisce un crescente valore diagnostico degli AbTg.¹⁵

Il riscontro di diversi pattern ecografici aventi in comune un'ipoecogenicità ecostrutturale parenchimale tiroidea si è dimostrata, ormai da molti anni, un fedele marker diagnostico della TCA;¹⁶ considerato che circa il 20% dei soggetti con IpoS presenta negatività per AbTPO ed AbTg, e che l'ipoecogenicità può avere, se valutata da un ecografista esperto, sensibilità addirittura maggiore rispetto ad AbTg ed AbTPO nel

Tabella 1. Limiti superiori del range di riferimento del TSH in relazione all'età.⁸

Range di età (anni)	Limite superiore (97,5 centile) del range di riferimento del TSH (mU/L)
20-29	3,5
30-39	3,7
40-49	3,8
50-59	4,0
60-69	4,3
70-79	5,9
≥80	7,5

suggerire la diagnosi di TCA,¹⁷ l'ecografia tiroidea è certamente uno strumento diagnostico molto utile nell'IpoS.

Significato biologico dell'ipotiroidismo subclinico nell'adulto

Un'approfondita e completa trattazione dei meccanismi fisiopatologici dell'IpoS esula dagli scopi della presente revisione, ma è certamente necessario ricordare che nell'IpoS si realizzano multiple alterazioni fisiopatologiche per lo più sovrapponibili a quelle che si verificano nei soggetti con insulino-resistenza e/o con diabete mellito tipo 2 (DMT2). Tali alterazioni, a carico dell'apparato cardiovascolare, dell'endotelio, dell'assetto coagulativo, della flogosi, del metabolismo intermedio, del profilo lipidico (Tabella 3), possono spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare e oncologico osservato nell'IpoS.^{2,3}

Oltre un quarto dei soggetti con ipotiroidismo con-

clamato è del tutto asintomatico;¹⁸ pertanto non sorprende che l'IpoS sia spesso asintomatico, anche se tutti gli studi mostrano un significativo incremento del sintomo *stanchezza* nei soggetti con IpoS rispetto ai controlli,^{18,19} ed almeno uno studio randomizzato e controllato (RCT) mostra un miglioramento significativo di tale sintomo con il trattamento con L-T4.²⁰

L'IpoS correla con un peggioramento delle funzioni cognitive (memoria e funzioni esecutive) nei giovani adulti, e alcuni studi mostrano che il trattamento con L-T4 può migliorare significativamente le funzioni cognitive in questa fascia d'età.²¹⁻²⁵ Tuttavia, due recenti metanalisi includenti, rispettivamente, 6 e 15 studi osservazionali, non confermano la correlazione tra IpoS e disfunzione cognitiva.^{26,27} Un'altra metanalisi, in cui è stata effettuata una stratificazione per età, dimostra che l'IpoS correla con un significativo incremento del rischio di disfunzione cognitiva (OR 1,56; 95% CI 1,07-2,27) e di demenza (OR 1,81; 95% CI 1,43-2,28) nei soggetti di età <75 anni, ma

Tabella 2. Cause di transitoria elevazione del TSH.

Condizioni fisiologiche e parafisiologiche

Incremento notturno (ritmo circadiano)
Lavoro notturno
Oscillazioni fisiologiche (circamensili) del setpoint individuale del TSH
Aumento del setpoint età-correlato

Ipotiroidismo primario transitorio

Fase ipotiroidea della tiroidite subacuta, indolore o post-partum
Farmaci (litio, amiodarone, citochine, chemioterapici...)
Sostanze tossiche (pesticidi, erbicidi, prodotti chimici industriali...)
Farmaci antitiroidei

Ipotiroidismo centrale transitorio

Post-sospensione della terapia con ormoni tiroidei in soggetti eutiroidei
Farmaci inibenti la secrezione del TSH (glucocorticoidi, dopamina, cocaina, bexarotene)
Fase di recupero della *non-thyroidal illness syndrome*
Chirurgia maggiore, traumi severi, infezioni
Trapianto di midollo osseo
Disordini depressivi
Disturbi del sonno
Anoressia nervosa, malnutrizione
Obesità

Tabella 3. Principali alterazioni fisiopatologiche nell'ipotiroidismo subclinico.

Stimolazione della proliferazione tireocitaria

Disfunzione diastolica

Aumento delle resistenze periferiche totali, aumento della pressione arteriosa

Alterazione della trasduzione del segnale insulinico, insulino-resistenza

Riduzione della vasodilatazione ossido nitrico dipendente, disfunzione endoteliale

Aumento delle molecole di adesione

Aumento dei mediatori della flogosi sistemica

Aumento del colesterolo totale e del colesterolo LDL

non in quelli di età più avanzata.²⁸ Pertanto, si può affermare che l'IpoS corredi con disfunzione cognitiva soltanto nei soggetti non anziani e che il trattamento con L-T4 ha efficacia controversa.

L'IpoS è associato alla presenza di gozzo, e tale relazione è nettamente più evidente in età pediatrico-adolescenziale;²⁹ sebbene la valutazione dell'efficacia della terapia con L-T4 nel trattamento del gozzo esuli dagli scopi di questa revisione, è opinione condivisa che il ripristino di un TSH nel range dell'eutiroidismo sia auspicabile nei soggetti con IpoS e gozzo.¹

Una correlazione molto interessante è quella tra IpoS e carcinoma tiroideo. Infatti, in uno studio in cui veniva confrontata la prevalenza di carcinoma tiroideo tra soggetti con TSH <0,4 mU/L e soggetti con TSH >1,8 mU/L, si osservava un rischio relativo significativamente aumentato, addirittura sino ad 11 volte nei soggetti con TSH >5.5 mU/L (OR 11,18; 95% CI 3,23-8,63).³⁰ I risultati di tale studio sono stati confermati da un ampio lavoro retrospettivo su 27.914 pazienti con gozzo nodulare, che ha confermato un incremento del rischio di carcinoma papillare tiroideo (PTC) di oltre 10 volte per valori di TSH >3,4 mU/L, evidenziando che la terapia con L-T4, attraverso valori di TSH <0,9 mU/L, correla con un rischio significativamente ridotto di PTC.³¹ Due successive metanalisi (comprendenti, rispettivamente, 5786 e 20.227 casi di carcinoma tiroideo) hanno confermato una forte e significativa correlazione diretta, tra concentrazione del TSH sierico e rischio di carcinoma tiroideo, già con TSH nel range di riferimento^{32,33} e, addirittura, con il diametro del tumore e con la presenza di metastasi linfonodali.³³ In un modello di predizione di carcinoma tiroideo proposto recentemente, un TSH >2,5 mU/L è un rilevante predittore di malignità.³⁴ Tuttavia, va sottolineato che non esistono RCT che possano conferire il massimo livello di evidenza ad un'eventuale raccomandazione a favore del trattamento con L-T4 dei soggetti con IpoS in cui si voglia ridurre il rischio di carcinoma tiroideo.

Sebbene esista una correlazione positiva tra incremento ponderale e concentrazione del TSH sierico nel range dell'IpoS, si ritiene che l'elevazione del TSH sia più una conseguenza che una causa dell'incremento ponderale; inoltre, non vi sono sufficienti prove di evidenza che dimostrino che il trattamento con L-T4 possa indurre una riduzione della massa grassa in soggetti obesi con IpoS.¹ D'altra parte, l'IpoS è correlato ad insulino-resistenza,³⁵ ed una recente metanalisi di 9 studi osservazionali mostra un significativo incremento del rischio di sindrome metabolica nei soggetti con IpoS (OR 1,31; 95% CI: 1,08 to 1,60). Inoltre, l'IpoS può peggiorare il compenso glicometabolico nei soggetti con DMT2, ed il trattamento con L-T4 può ridurre l'insulino-resistenza e migliorare il compenso glicometabolico.^{1,37} Di diversa natura è ben

nota la relazione tra IpoS e diabete mellito tipo 1 (DMT1), certamente determinata dalla comune eziopatogenesi autoimmune, a causa della quale circa il 30% dei soggetti con DMT1 può presentare un IpoS.¹

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato un'importante correlazione tra IpoS ed incremento della concentrazione sierica del colesterolo totale, del colesterolo LDL, dei trigliceridi; tale correlazione è stata confermata da almeno una metanalisi.³⁸ La forza di tale correlazione giustifica anche l'incremento dello spessore intima-media carotideo che si verifica nell'IpoS (incluso l'IpoS lieve).³⁹ Peraltro, la terapia con L-T4 si è dimostrata, in alcuni studi d'intervento, efficace sia nel migliorare il profilo lipidico che, addirittura, nel ridurre lo spessore intima-media carotideo.^{20,40,41}

Negli ultimi anni, diversi studi, per lo più osservazionali, hanno mostrato una forte correlazione tra IpoS ed outcome renali, infatti: esiste una relazione inversa tra concentrazione di TSH sierico e filtrato glomerulare; l'IpoS correla con gli eventi cardiovascolari nei soggetti con nefropatia cronica; la terapia con L-T4 è in grado di migliorare il filtrato glomerulare e di rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica.⁴²⁻⁴⁶

Si è già evidenziato che nell'IpoS si riscontrano numerose alterazioni fisiopatologiche fortemente aterogene: disfunzione endoteliale, insulino-resistenza, flogosi cronica subclinica, ipercolesterolemia, aumento delle resistenze periferiche totali. Quest'ultimo elemento rende ragione della conferma del riscontro, anche nella più recente metanalisi mirata sull'argomento, di valori pressori diastolici (+0,75 mmHg) e sistolici (+1,89 mmHg) modestamente ma significativamente più elevati rispetto a soggetti eutiroidi.⁴⁷

Diversi studi di coorte hanno misurato l'associazione tra IpoS, morbilità e mortalità per coronaropatia, con risultati non univoci; tuttavia, tutte le metanalisi di studi prospettici mostrano una correlazione positiva tra IpoS, morbilità e mortalità per coronaropatia.⁴⁸⁻⁵¹ Nella metanalisi più ampia e più recente⁵¹ si osserva un incremento statisticamente significativo della morbilità per coronaropatia con TSH >10 mU/L (OR 1,89; 95% CI, 1,28-2,80) e della mortalità per coronaropatia già con TSH >7,0 mU/L (OR 1,42; 95% CI, 1,03-1,95).⁵⁰ Tuttavia, se si effettua una stratificazione per età, si osserva, nell'IpoS, un incremento della morbilità e mortalità coronarica soltanto in soggetti di età <65 anni;⁵⁰ tale risultato è stato successivamente confermato da un ampio studio prospettico su soggetti di età >65 anni con IpoS, che non mostrano aumento della morbilità/mortalità coronarica,⁵² e su soggetti di età >85 anni che non mostrano correlazione tra aumento del TSH e della mortalità coronarica.⁵³

Diversi studi prospettici hanno evidenziato una correlazione tra IpoS e scompenso cardiaco, ed una metanalisi comprendente sei studi prospettici ha confermato che un TSH >10 mU/L correla con un signifi-

ficativo incremento del rischio di scompenso cardiaco (OR 1,86; 95% CI 1,27-2,72), ma tale correlazione appare più controversa nei soggetti di età più avanzata, non essendo confermata, in uno studio prospettico, nei soggetti di età >65 anni⁵⁴ ed essendo invece evidente in uno studio analogo, ma su soggetti di età >70 anni e con alto rischio cardiovascolare.⁵⁵

Recentemente, un'ampia metanalisi di 17 studi di coorte, ha evidenziato un significativo incremento di ictus non fatale nei soggetti di età <50 anni e di ictus fatale in quelli di età <65 anni, ma non nelle fasce di età più avanzata.⁵⁶

Diversi studi d'intervento, alcuni dei quali RCT, dimostrano che la terapia con L-T4 è in grado di migliorare diverse alterazioni fisiopatologiche dell'IpoS, da considerarsi anche come surrogati di rischio cardiovascolare, quali: disfunzione endoteliale, insulino-resistenza, profilo lipidico, flogosi cronica subclinica, spessore intima-media carotideo, resistenze periferiche, disfunzione diastolica.^{2,12,20,37,40,41,57} Tuttavia, tali outcome sono da considerarsi come surrogati di rischio cardiovascolare, e non esistono RCT mirati su end-point hard, quali morbilità e mortalità coronarica, e gli eventi correlati allo scompenso cardiaco. Pertanto la migliore evidenza oggi disponibile circa la relazione tra terapia con L-T4 dell'IpoS ed end-point hard è attualmente rappresentata da almeno tre studi osservazionali: un ampio studio mostra, soltanto nei soggetti di età <70 anni, ma non in quelli più anziani, una significativa riduzione degli eventi coronarici fatali e non fatali nei pazienti trattati rispetto ai non trattati, (OR, 0,61; 95% CI, 0,39-0,95),⁵⁸ al contrario due studi successivi, di cui uno includente soggetti cardiopatici, non confermano che il trattamento con L-T4 dell'IpoS mostri qualche vantaggio nel lungo termine, indipendentemente dall'età.^{59,60}

Recentemente, alcuni studi osservazionali hanno evidenziato che l'IpoS correla con aumento del rischio di tumori extratiroidici, quali il carcinoma colo-rettale, e con la mortalità cancro-correlata.^{61,62}

Ancora più interessante è la relazione tra IpoS e mortalità per tutte le cause, che è significativamente aumentata nella popolazione generale,⁶³ soprattutto nei soggetti di età <60 anni⁶⁴ e che, addirittura, è già evidenziabile nei soggetti che mostrano un TSH nel terzo terzile del range di riferimento.⁶⁵ Tuttavia, va ancora una volta sottolineato che la relazione tra IpoS e mortalità è caratteristicamente modificata dall'età: infatti, se uno studio su soggetti di età >65 anni dimostra che l'IpoS correla con incremento della mortalità già con un TSH >6,35 mU/L,⁶⁶ è ben noto che nei soggetti di età >85 anni, l'IpoS non correla con la mortalità e, anzi, predice un'aumentata longevità, forse a causa dell'effetto vantaggioso sul bilancio tra processi anabolici e catabolici.^{33,67} Quando si voglia considerare l'effetto della terapia con L-T4, studi osservazionali

mostrano un significativo decremento della mortalità soltanto nei soggetti di età <65 anni,⁵⁹ e comunque non nei cardiopatici,⁶⁰ e non nei soggetti ospedalizzati il cui TSH, in corso di terapia, era >5 mU/L al baseline.⁶⁸

In sintesi, esistono numerosi ed ampi studi osservazionali che dimostrano, sia una correlazione tra IpoS ed outcome metabolici, renali, oncologici, cardiovascolari, compresa la mortalità totale, sia tra il trattamento con L-T4 ed il miglioramento di tali outcome.

Peraltro, tali correlazioni sono profondamente influenzate sia dal TSH, essendo più rilevanti per valori >10 mU/L, che dall'età, essendo ben consolidate soltanto nei soggetti di età <65-70 anni; al contrario, nei soggetti di età >65-70 anni, l'IpoS non peggiora gli outcome e, addirittura, nei soggetti di età >85 anni, rappresenta un predittore di longevità (Tabella 4).

Inoltre, sebbene esistano diversi studi d'intervento che dimostrano l'efficacia della terapia con L-T4 nel migliorare alcuni end-point surrogati, si tratta per lo più di studi di piccole dimensioni e di breve durata, e non sono disponibili RCT mirati a valutare end-point hard quali morbilità e mortalità cardiovascolare o mortalità totale: pertanto non è possibile, in atto, attribuire il massimo livello dell'evidenza scientifica alle conseguenti raccomandazioni di pratica clinica.

Chi, quando e come trattare

Per quanto riguarda indicazioni e modalità di trattamento dell'ipotiroidismo si rimanda al capitolo finale di questa rassegna; in questo paragrafo ci limiteremo a sottolineare quegli aspetti del trattamento che sono specifici dell'IpoS.

Più in particolare, la relazione tra IpoS, terapia con L-T4 ed outcome, sostanzialmente modulata dall'età e dai valori di TSH, costituisce il razionale al trattamento dell'IpoS, e rende condivisibile l'impostazione della European Thyroid Association (ETA) sulle indicazioni al trattamento dell'IpoS.¹

Pertanto, il trattamento con L-T4 è indicato (Figura 1): i) nei soggetti di età ≤70-85 anni e con TSH ≥10 mU/L; ii) nei soggetti di età ≤70-85 anni e con TSH <10 mU/L, e in quelli di età ≥70-85 anni e con TSH ≥10 mU/L, a condizione che siano presenti sintomi da ipotiroidismo, gozzo, disfunzione cognitiva, diabete mellito, ipercolesterolemia, aumento dello spessore intima-media carotideo, coronaropatia, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica.

Invece, è opportuno limitarsi ad un follow up (semestrale/annuale): i) nei soggetti di età ≥70-85 anni e con TSH <10 mU/L; ii) nei soggetti di età ≤70-85 anni e con TSH <10 mU/L, e in quelli di età ≥70-85 anni e con TSH ≥10 mU/L, a condizione che non siano presenti sintomi da ipotiroidismo né gozzo, disfunzione cognitiva, diabete mellito, ipercolesterolemia, aumento dello spessore intima-media carotideo, coronaropatia,

Tabella 4. Ipotiroidismo subclinico e outcome: evidenze da studi osservazionali e studi d'intervento.

Outcome	Correlazione tra IpoS e outcome	Efficacia terapeutica della L-T4 nel migliorare l'outcome
Sintomi dell'ipotiroidismo	+	+++
Disfunzione cognitiva Demenza	++ (se età <75 anni)	+/-
Gozzo	+	+++
Carcinoma tiroideo	++	++
Obesità	-	-
Insulino-resistenza	+	+++
Diabete mellito tipo 2	+	+++
Colesterolo totale Colesterolo LDL	++	+++
Spessore intima-media carotideo	++	+++
Insufficienza renale cronica	+	+++
Pressione arteriosa	++	+
Morbilità coronarica	++ (se TSH >10.0 mU/L, età <65 anni)	+/-
Mortalità coronarica	++ (se TSH >7.0 mU/L, età <65 anni)	+/-
Scompenso cardiaco	++ (se TSH >10.0 mU/L, età <65 anni, o >70 anni con alto rischio cardiovascolare)	0
Ictus cerebrale non fatale	+	0
Ictus cerebrale fatale	+	0
Morbilità e mortalità per tumori extra-tiroidei	+	0
Mortalità totale	+ (se età <65 anni) - (se età >85 anni)	+ (se età <65 anni)

+, studi osservazionali che suggeriscono la correlazione o l'efficacia terapeutica; ++, metanalisi di studi osservazionali che suggeriscono la correlazione o l'efficacia terapeutica; +++, studi d'intervento che confermano l'efficacia terapeutica; -, studi osservazionali che non suggeriscono/negano la correlazione o l'efficacia terapeutica; —, metanalisi di studi osservazionali che non suggeriscono la correlazione o l'efficacia terapeutica; +/-, studi con risultati conflittuali; 0, assenza di studi.

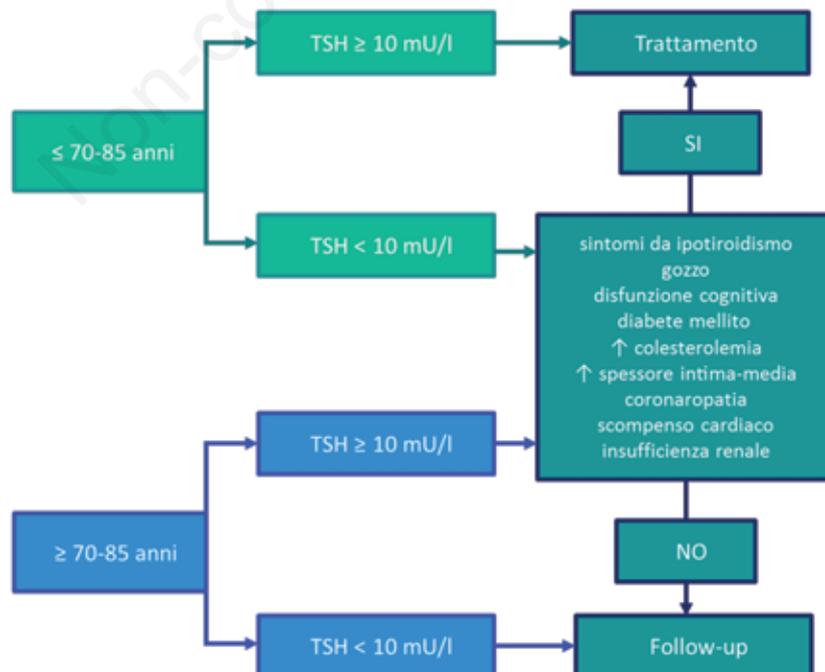


Figura 1. Ipotiroidismo subclinico: quando trattare e quando limitarsi ad un follow-up.

scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica.

Mentre nei soggetti di età <70 anni ed in quelli di età >85 anni le indicazioni al trattamento o al follow-up sono più chiare, i soggetti di età compresa tra 70 ed 85 anni, possono essere diversamente inquadrati a seconda del giudizio e della discrezione del clinico.

Il target biochimico del trattamento con LT-4 che viene proposto dalle linee guida ETA è un TSH compreso tra 0,4-2,5 mU/L, da elevare a 1,0-5,0 mU/L nei soggetti anziani.¹ Va rilevato che, nelle più recenti linee guida dell'*American Thyroid Association* (ATA), sebbene non mirate all'IpoS, il target per gli anziani è elevato a 4-6 mU/L.⁶⁹ Visto quanto si è detto sulla necessità di utilizzare range di riferimento del TSH specifici per età, ed il rischio di sovratrattamento con target di TSH prossimi al limite inferiore del range di riferimento, appare condivisibile la proposta espressa nello Statement dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME),⁷⁰ in accordo con la quale il TSH andrebbe mantenuto tra 1,0 e 3,0 mU/L, elevando il limite superiore fino a 5,5 mU/L negli anziani, sia per i soggetti con IpoS che con ipotiroidismo conclamato.⁷⁰

Per quanto riguarda la posologia del trattamento con L-T4, va ricordato che, nell'IpoS il fabbisogno ormonale è inferiore a quello che si rileva nelle forme di ipotiroidismo conclamato: nella maggior parte dei casi, il target di TSH viene raggiunto con dosi di L-T4 di 50-100 µg/die.¹

Conclusioni

L'IpoS è una condizione a prevalenza molto elevata, che, sebbene non frequentemente correlata a sintomi, può essere responsabile di un incremento del rischio metabolico, renale, cardiovascolare, oncologico. Prima di porre una diagnosi sicura, è bene escludere forme di elevazione transitoria del TSH, che potrebbero non essere necessariamente trattate. Il trattamento con L-T4, generalmente con posologia inferiore a quella dell'ipotiroidismo conclamato, e con target di trattamento età specifici, è indicato soprattutto nei soggetti meno anziani e con concentrazioni di TSH più elevate, mentre nei soggetti più anziani e con concentrazioni di TSH meno elevate è più opportuno limitarsi ad un follow-up.

Bibliografia

- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-54.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
- Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan C. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3562-71.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-62.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-82.
- Rosário PWS, Carvalho M, Calsolari MR. Natural history of subclinical hypothyroidism with TSH ≤10 mIU/L: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2016;84: 878-81.
- Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-6.
- Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1095-104.
- Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433-512.
- Estrada JM, Soldin D, Buckley TM, et al. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid* 2014;24:411-23.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200-35.
- Latina A, Gullo D, Trimarchi F, Benvenga S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One* 2013;8: e55450.
- Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10:251-9.
- Rago T, Chiovato L, Grasso L, et al. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001;24:763-9.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al: Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:145-53.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. The beneficial effect

- of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23.
21. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;25:2545-51.
 22. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:925-35.
 23. Del Ser Quijano T, Delgado C, Martinez Espinosa S, Vazquez C. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia* 2000;15:193-8.
 24. Correia N, Mullally S, Cooke G, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3789-97.
 25. Aghili R, Khamseh ME, Malek M, et al. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci* 2012;8:1096-101.
 26. Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4945-54.
 27. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:150.
 28. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4240-8.
 29. Monzani A, Prodam F, Rapa A, et al. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol* 2012;168:R1-11.
 30. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.
 31. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:231-9.
 32. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92.
 33. Zheng J, Li C, Lu W, et al. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget* 2016;7:34918-29.
 34. Witezak J, Taylor P, Chai J, et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics. *Thyroid Res* 2016;9:4.
 35. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:715-20.
 36. Yang L, Lv X, Yue F, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res* 2016;41:158-65.
 37. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, et al. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 2014;68:857-63.
 38. Liu XL, He S, Zhang SF, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014;20:1432-41.
 39. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;227:18-25.
 40. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-8.
 41. Monzani F, Caraccio N, Kozáková M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
 42. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2016 [Epub ahead of print].
 43. Afsar B, Yilmaz MI, Siriopol D, et al. Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2016 [Epub ahead of print].
 44. Hataya Y, Igarashi S, Yamashita T, Komatsu Y. Thyroid hormone replacement therapy for primary hypothyroidism leads to significant improvement of renal function in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:525-31.
 45. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2732-40.
 46. Lu Y, Guo H, Liu D, Zhao Z. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement in elderly persons with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci* 2016;12:772-7.
 47. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 2011;34:1098-105.
 48. Singh S, Duggal J, Molnar J, et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125:41-8.
 49. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
 50. Razvi S, Shakoor A, Weaver JU, et al. The influence of age on ischemic heart disease and mortality in subclinical hypothyroidism - a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
 51. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74.
 52. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent

- subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:533-40.
53. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, et al. Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85+ study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4385-94.
 54. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-9.
 55. Nanchen D, Gusssekloo J, Westendorp RG, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:852-61.
 56. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2181-91.
 57. Bilgir F, Bilgir O, Calan M, et al. Subclinical hypothyroidism: comparison of adhesion molecule levels before and after levothyroxine therapy. *J Int Med Res* 2014;42:806-14.
 58. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:811-7.
 59. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS One* 2015;10:e0129793.
 60. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4170-7.
 61. Mu G, Mu X, Xing H, et al. Subclinical hypothyroidism as an independent risk factor for colorectal neoplasm. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:261-6.
 62. Tseng FY, Lin WY, Li CI, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One* 2015;10:e0122955.
 63. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:730-7.
 64. Kovar FM, Fang IF, Perkmann T, et al. Subclinical hypothyroidism and mortality in a large Austrian cohort: a possible impact on treatment? *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:924-30.
 65. Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T. Association between serum thyrotropin levels and mortality among euthyroid adults in the United States. *Thyroid* 2016;26:1457-65.
 66. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, et al. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med* 2016;129:423-30.
 67. Gusssekloo J, van Exel E, Craen AJM, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.
 68. Akirov A, Gimbel H, Grossman A, et al. Elevated TSH in adults treated for hypothyroidism is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 2017;176:57-66.
 69. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-51.
 70. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement—replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016;22:1319-26.

L'ipotiroidismo e la gravidanza

Valentina Donvito

SSD Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Ostetrico Ginecologico Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

Modificazioni della funzione tiroidea in gravidanza

La gravidanza rappresenta un evento che modifica in modo rilevante la funzione della tiroide. Infatti, poiché la sintesi di tiroxina da parte del feto inizia tra la 18^a e la 20^a settimana, fino alla metà della gestazione il feto è totalmente dipendente dalla produzione materna degli ormoni tiroidei.

La ghiandola aumenta di volume in modo consistente, nelle zone dove non vi è carenza di iodio di circa il 10% rispetto al volume pregravidico, e fino al 30% nelle aree carenti di iodio. Dopo il concepimento, per effetto estrogenico, aumenta la sintesi della *thyroid-binding globulin* (TBG), aumenta fino al 50% la produzione degli ormoni T3 e T4 e di conseguenza aumenta del 50% anche il fabbisogno di iodio.

Il livello degli ormoni tiroidei raggiunge un *plateau* nel secondo trimestre e rimane elevato fino al termine della gravidanza.

Il TSH diminuisce nel primo trimestre di gravidanza per effetto della β -gonadotropina corionica (β -HCG), che, avendo una struttura simile a quella dell'ormone tireostimolante, agisce come agonista sui recettori delle cellule dei follicoli tiroidei, e determina l'inibizione del TSH stesso. La β -HCG raggiunge i livelli più elevati alla fine del primo trimestre e per questo motivo, in questo periodo della gestazione, il valore del TSH può risultare anche molto basso, come risultato del feed-back negativo sull'asse ipotalamo-

ipofisi-tiroide. Nel secondo e terzo trimestre progressivamente il TSH tende ad risalire, senza però mai raggiungere, in una situazione fisiologica, i livelli extra gravidanzae.

I valori di riferimento da considerare normali, sono dunque diversi nelle diverse epoche della gravidanza, e possono variare anche a seconda della metodica utilizzata per il dosaggio. Inoltre sono presenti anche differenze etniche nei livelli di TSH, pertanto ogni laboratorio dovrebbe avere i propri range di normalità, definiti per ogni trimestre di gravidanza. I limiti massimi consigliati dall'*American Thyroid Association* (ATA) nelle linee guida del 2011 erano per il primo trimestre 2,5 mIU/L, per il 2^o e 3^o trimestre 3,0 mIU/L.¹

La successiva pubblicazione di un gran numero di dati sui valori del TSH in gravidanza ha indotto la ATA a modificare nelle ultime linee guida del 2017 le raccomandazioni sui range di normalità del TSH come segue: quando è possibile il laboratorio deve definire specifici riferimenti per la popolazione in esame o con caratteristiche simili, e per ogni trimestre, tenendo conto di una popolazione di donne sane, antiTPO negative, con ottimale apporto di iodio. Se questo non è possibile, può essere utilizzato come limite superiore 4,0 mU/l. Per la maggior parte dei metodi di analisi questo rappresenta una riduzione di circa 0,5 mU/l rispetto ai valori considerati normali al di fuori della gravidanza.

Anche i livelli di FT4 sembrano diminuire con il progredire della gestazione e può essere rilevante il tipo di metodica utilizzata per dosarli; viene consigliato pertanto di non cambiare laboratorio quando si effettuano controlli ripetuti.

La gravidanza rappresenta dunque una situazione di stress per la tiroide materna che si può tradurre nel quadro dell'ipotiroidismo in caso di limitata riserva tiroidea. Inoltre nelle donne con patologia autoimmune, anche se eutiroidee prima della gravidanza, è aumentato il rischio di tiroidite post-partum.

Sappiamo che adeguati livelli di tiroxina sono indispensabili fin dalle prime settimane di gravidanza per il normale sviluppo neurologico del feto.

Per questi motivi le società scientifiche hanno concentrato i loro sforzi per produrre linee guida condivise ed aggiornate sulla diagnosi e sulla gestione delle

Corrispondente: Valentina Donvito, SSD Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Ostetrico Ginecologico Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Spezia 60, 10126 Torino, Italia
Tel.: +39.011.3135734 - Fax: +39.011.3134744.
E-mail: vdonvito@cittadellasalute.to.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Donvito, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):28-33

disfunzioni tiroidee in gravidanza, e ad esse si farà riferimento.^{1,2}

Apporto di iodio

Poiché aumenta la produzione di ormoni tiroidei aumenta anche il fabbisogno di iodio.

Inoltre fin dall'inizio della gravidanza, l'incremento della filtrazione glomerulare determina un aumento della clearance dello iodio con conseguente riduzione della sua concentrazione plasmatica e la necessità di incrementarne l'assunzione con la dieta.

È noto come la grave carenza di iodio possa determinare nel feto e nel neonato un importante ritardo mentale con deficit motorio e dello sviluppo (cretinismo congenito) e ampi sforzi sono stati fatti per prevenire questi gravi danni per la salute. In tutti i paesi vi è attenzione al problema e vengono instaurati progetti per il controllo e l'incremento dell'apporto di iodio soprattutto nelle zone carenti.

Le donne in età fertile dovrebbero avere un apporto quotidiano di iodio pari a 150 µg, mentre durante la gravidanza e l'allattamento questo apporto dovrebbe aumentare a 200-300 µg al giorno. Per evitare un eccesso di iodio è consigliabile non superare il doppio di tale apporto (500 µg/die).

Il metodo migliore per aumentare l'apporto di iodio con la dieta è l'utilizzo di sale di potassio iodato. Per controllare l'adeguatezza dell'apporto di iodio durante la gravidanza può essere utile misurarne la concentrazione urinaria: secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) idealmente questa dovrebbe essere compresa tra 150 e 250 µg/L.

Ipotiroidismo in gravidanza

Definizione e prevalenza

Si definisce ipotiroidismo materno la presenza di elevati livelli di TSH durante la gravidanza. La contemporanea presenza di livelli di FT4 al di sotto dei valori normali configura il cosiddetto *ipotiroidismo conclamato*, mentre in presenza di valori di FT4 ancora nella norma, si parla di *ipotiroidismo subclinico*.

In gravidanza definisce l'ipotiroidismo un TSH maggiore di 2,5 mIU/L in presenza di FT4 ridotto. Se il TSH è maggiore di 10 mIU/L si tratta di ipotiroidismo conclamato indipendentemente dal valore dell'FT4. Si parla invece di ipotiroidismo subclinico quando il TSH è compreso tra 2,5 e 10 mIU/L e l'FT4 è normale.

La prevalenza di elevati livelli di TSH nella popolazione di donne in età fertile è del 2-3%, e questa percentuale aumenta nelle aree dove l'apporto di iodio è insufficiente. La principale causa di ipotiroidismo in gravidanza è infatti rappresentata dalla carenza di iodio.

La patologia autoimmune rappresenta la seconda causa più frequente di ipotiroidismo in gravidanza: dal 5 al 15% delle donne in gravidanza ha una positività per antiTPO o antiTg ed ha, come già ricordato, un aumentato rischio di tiroidite post-partum

Altre cause meno frequenti di ipotiroidismo in gravidanza sono: gli esiti della chirurgia tiroidea, l'ablazione con radioiodio, l'utilizzo di farmaci che interferiscono con il metabolismo degli ormoni tiroidei (amiodarone ad esempio), l'ipotiroidismo congenito, e infine l'ipotiroidismo centrale dovuto a patologie dell'ipotalamo o dell'ipofisi.

Diagnosi ed effetti sulla gravidanza

La diagnosi di ipotiroidismo in gravidanza può non essere semplice poichè i sintomi non sono specifici e sovente riproducono situazioni comuni in gravidanza (incremento ponderale, astenia, stipsi, intolleranza al freddo, cute secca, ecc.). Pertanto il sospetto deve essere posto nelle donne che hanno fattori predisponenti quali la familiarità, l'anamnesi personale positiva per patologia autoimmune, la presenza di gozzo.

Gli effetti avversi sulla gravidanza dell'ipotiroidismo conclamato e non trattato sono ben noti e dimostrati³⁻⁵ e possono essere distinti in:

- complicanze della gestazione quali ipertensione gestazionale, parto prematuro, emorragia da parto, basso peso alla nascita, abortività e morte endouterina del feto.
- deficit dello sviluppo neurocognitivo. L'ipotiroidismo congenito rappresenta una delle più comuni cause prevenibili e trattabili di ritardo mentale. Gli ormoni tiroidei regolano lo sviluppo cerebrale, che arriva a completarsi nel terzo anno di vita. È peraltro raro che il solo ipotiroidismo materno, attraverso il passaggio transplacentare di autoanticorpi materni, conduca all'ipotiroidismo fetale. In ogni caso lo screening neonatale ed il trattamento tempestivo consentono di ottenere una normale crescita con livelli di QI nei range di normalità.⁶

Anche l'ipotiroidismo subclinico risulta essere associato ad un aumento delle complicanze della gravidanza, in particolare con aumento dell'abortività precoce,⁷ e del rischio di deficit neurocognitivo. Su questo ultimo argomento ha suscitato grande interesse la pubblicazione nel 1999 di due studi osservazionali che suggerivano l'associazione tra ipotiroidismo subclinico non trattato e alterato neurosviluppo fetale e neonatale.^{8,9}

Un ampio studio controllato e randomizzato pubblicato nel 2012 (*Controlled Antenatal Thyroid Screening Study-CATS*),¹⁰ non ha però dimostrato significative differenze dello sviluppo neurocognitivo nei figli di donne che erano state diagnosticate e trattate per ipotiroidismo subclinico in confronto ai figli delle donne che non erano state trattate.

Trattamento dell'ipotiroidismo in gravidanza

Non vi sono dubbi che l'ipotiroidismo conclamato debba essere trattato in gravidanza, ed il trattamento si avvale di supplementi orali di L-tiroxina. Si raccomanda di non utilizzare le preparazioni di tiroide essicata o di T3.

Poiché non vi sono evidenze chiare e dimostrate di effetti avversi sulla gravidanza della ipotiroidemia isolata, con TSH normale, e non sono disponibili studi randomizzati in questo contesto, non vi sono indicazioni a trattare le donne con bassi livelli isolati di tiroxinemia.

Per quanto riguarda invece il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico, i dati a disposizione sono contrastanti. Vi sono studi randomizzati che hanno dimostrato come il trattamento sia associato a una riduzione delle complicanze della gravidanza, in particolare in presenza di positività degli anticorpi antitiroidei.¹¹ Le linee guida pubblicate in questi ultimi anni concordano nell'affermare però che i dati non sono sufficienti per generalizzare questo trattamento, ma suggeriscono di effettuarlo senza dubbio in presenza di antiTPO positività.^{1,2,12,13}

Le donne con ipotiroidismo subclinico in caso di non trattamento, dovrebbero effettuare un controllo del TSH e FT4 ogni 4 settimane fino a 16-20 settimane e poi almeno una volta tra 26 e 32 settimane.

L'obiettivo del trattamento è quello di normalizzare i livelli di TSH in relazione al range di normalità per ogni trimestre e per la popolazione in esame. Quando specifici parametri di riferimento non sono disponibili, le linee guida ATA 2017 consigliano di mantenere la concentrazione di TSH materno al di sotto di 2,5 mU/l.

Poiché il fabbisogno di LT4 aumenta già a partire dalla 4°-6° settimana (epoca della positività del test di gravidanza) ed incrementa progressivamente fino a raggiungere un plateau dopo la 20° settimana, è consigliabile effettuare l'aumento della dose, o l'inizio della terapia sostitutiva, al più presto in gravidanza.

Nelle donne che sono già in trattamento prima della gravidanza, particolarmente in coloro che non hanno riserva tiroidea come le donne sottoposte ad ablazione chirurgica o con radioiodio, è consigliabile aumentare la dose da subito, con il test di gravidanza, prima ancora di effettuare il controllo di laboratorio.

Diversi sono i regimi consigliati: uno dei più utilizzati è quello che prevede un aumento di circa il 30% della dose, adottando in pratica due somministrazioni aggiuntive della dose quotidiana nel corso della settimana (9 dosi anziché 7).

Molti autori consigliano di ottimizzare la dose di tiroxina già in fase preconcezionale, in modo da iniziare la gravidanza con valori di TSH inferiori a 2,5 mU/L.

Il monitoraggio durante la gravidanza dovrebbe essere effettuato ogni 4 settimane nella prima metà della

gestazione, con almeno un controllo tra 26 e 32 settimane.

Dopo il parto i supplementi di tiroxina dovrebbero essere ridotti alla dose pre-gravidanza. È consigliabile effettuare poi un controllo del TSH dopo 6 settimane dal parto; sovente infatti, nella patologia autoimmune è possibile avere una esacerbazione dell'ipotiroidismo nel periodo post-partum, con necessità di incrementare la dose rispetto a quella pre-gravidica.

Tiroide, autoimmunità e fertilità

L'aborto spontaneo, inteso come la perdita embrio-fetale prima della 20° settimana di gestazione, avviene nel 15-20% delle gravidanze, e riconosce cause molto diverse: età, familiarità, esposizione ambientale a fattori di rischio, comorbilità.

Da tempo è nota l'associazione tra la presenza di anticorpi antitiroidei e l'abortività, con un aumento da 2 a 4 volte rispetto all'incidenza nella popolazione generale. La metanalisi di Prummel del 2004¹⁴ analizza i dati di 8 studi caso-controllo e 10 studi longitudinali, che dimostrano una chiara associazione tra la positività degli anticorpi antitiroidei e l'aborto spontaneo (OR 2,30). Pur con l'evidenza di questa associazione, non vi è una chiara dimostrazione di causalità. Le ipotesi interpretative sono diverse: i) le donne con AbTPO positivi concepiscono più tardivamente (aumentato rischio di aborto correlato all'età); ii) le donne con AbTPO significativamente positivi hanno in realtà un lieve ipotiroidismo misconosciuto e l'aumento di abortività sarebbe ad esso correlato; iii) gli AbTPO possono giocare un ruolo diretto a livello delle cellule endometriali, a livello dei recettori per la beta-HCG e sugli antigeni placentari.

Nonostante lo studio di Negro e collaboratori¹¹ abbia dimostrato una riduzione di abortività in donne con anticorpi antitiroidei positivi trattate con LT4, non vi sono al momento sufficienti evidenze per raccomandare la ricerca generalizzata degli anticorpi antitiroidei, né prima della gravidanza né durante il primo trimestre.^{1,2,12,13}

Diverso potrebbe essere il caso delle donne che abbiano già avuto una abortività ripetuta o che siano infertili (anche per fallimento di tecniche di procreazione medicalmente assistita-PMA): pur nella molteplicità delle cause di infertilità e abortività, sono numerosi gli studi recenti che hanno mostrato una riduzione degli aborti e un miglioramento dell'*outcome* della PMA in donne eutiroidee con antiTPO positività, trattate con LT4.^{15,16}

Studi recenti non confermano questa associazione, mentre altri studi che hanno l'obiettivo di valutare l'efficacia di un intervento, sono tutt'ora in corso.^{17,18}

Al momento le linee guida non raccomandano di eseguire la ricerca degli antiTPO come test di scree-

ning. Peraltro nelle ultime raccomandazioni ATA del 2017, si ritiene utile considerare un trattamento con L-tiroxina (iniziando con 25-50 mcg/die) nelle donne eutiroidee, con abortività ripetuta e antiTPO positività.

Alla luce della recente metanalisi di Velkeniers, si raccomanda anche di trattare con L-tiroxina le donne con ipotiroidismo subclinico che ricercano una gravidanza con procreazione medicalmente assistita (PMA) al fine di mantenere un TSH < a 2,5 mU/l.

Inoltre, poichè circa il 20% delle donne eutiroidee con antiTPO positività sviluppa un ipotiroidismo durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo, come dimostrato da Negro nel 2006 in uno studio randomizzato e prospettico,¹¹ è consigliabile controllare il TSH in queste pazienti ogni 4-6 settimane per tutta la gravidanza.

Tiroidite post-partum

Si definisce come tiroidite post-partum una disfunzione tiroidea che si presenta nel primo anno dopo il parto, in donne che erano eutiroidee prima della gravidanza.

La forma classica è caratterizzata da una prima fase di tireotossicosi, seguita da ipotiroidismo transitorio e ripristino dello stato eutiroideo entro l'anno dal parto. Vi sono forme che hanno soltanto la fase di ipertiroidismo ed altre che sono soltanto ipotiroidee. La fase di ipertiroidismo si risolve sempre spontaneamente mentre l'ipotiroidismo può rimanere permanente in una elevata percentuale di casi (20-50%).

La patogenesi della tiroidite post-partum è autoimmune, con presenza di anticorpi antitiroidei (antiTPO e antiTg), attivazione del complemento e aumento dell'attività delle cellule NK come possibile espressione di *rebound* della immunodepressione della gravidanza.¹⁹

Fattore di rischio per l'insorgenza di tiroidite post-partum è la presenza di anticorpi antitiroidei in corso di gravidanza. Sono predisposte anche le donne che hanno altre patologie autoimmuni e coloro che hanno già avuto la tiroidite dopo una precedente gravidanza.^{20,21}

È dubbia l'associazione della tiroidite con la depressione post-partum, vi sono evidenze in alcuni studi, ma non confermate successivamente.^{22,23} Si consiglia comunque di controllare gli anticorpi anti-tiroidei, il TSH e FT4 nelle donne colpite da depressione post-partum.

Il trattamento della fase ipertiroidea della tiroidite post-partum non richiede l'uso di farmaci tireostatici, ma, se la paziente è sintomatica per tachicardia, possono essere utilizzate basse dosi di beta-bloccanti (es. propranololo). Nei mesi successivi il TSH andrà periodicamente controllato, ogni 4-8 settimane, per identificare tempestivamente la fase di ipotiroidismo. Nelle donne con i sintomi dell'ipotiroidismo, soprattutto se desiderano pianificare altre gravidanze o se

stanno allattando, il trattamento sostitutivo con LT4 andrà impostato e continuato per 6-12 mesi, e poi gradualmente scalato e sospeso, se non interviene una nuova gravidanza.

Le donne che hanno avuto una tiroidite post-partum sono ad aumentato rischio di diventare permanentemente ipotiroidee e per questo devono effettuare un controllo almeno annuale del TSH.^{24,25}

Alcuni autori, ed in particolare uno studio italiano randomizzato del 2007,²⁶ hanno osservato che un trattamento con selenio 200 µg determinava una riduzione dell'incidenza della tiroidite post-partum, con una diminuzione dei livelli di anticorpi. Peraltro, poiché il trattamento con selenio aumenta il rischio di diabete di tipo 2, al momento non vi sono indicazioni al suo utilizzo, poiché il beneficio non supera il rischio.¹

Screening della funzionalità tiroidea in gravidanza

Un problema ancora molto dibattuto è se esista o meno l'indicazione al controllo del TSH, in tutte le donne nel corso del primo trimestre di gravidanza, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio.

Come per tutti gli screening ci si deve chiedere se la patologia in questione abbia una elevata prevalenza nella popolazione asintomatica, se esiste un test di screening di facile disponibilità ed esecuzione, e se l'identificare la condizione patologica tempestivamente consenta di effettuare un trattamento con beneficio. Infine esiste poi una valutazione economica con bilancio costo-beneficio del programma di screening.²⁷

La prevalenza dell'ipotiroidismo in gravidanza è variabile a seconda dei paesi ed in relazione all'apporto di iodio. Si calcola che nel 2-3% delle donne si trovi ad inizio gravidanza un TSH elevato e che tra le donne sottoposte a screening lo 0,3-0,5% abbia un ipotiroidismo conclamato, mentre il 2-2,5% rientri nel gruppo dell'ipotiroidismo subclinico.

Molto più raro è l'ipertiroidismo in gravidanza, 0,1-0,4% ma non costituisce l'oggetto di questa discussione.

Il dosaggio del TSH sierico è di basso costo e facilmente eseguibile in tutti i laboratori, ed i parametri di normalità per ogni trimestre sono di agevole applicazione.

Si è detto di come l'ipotiroidismo conclamato e non trattato sia correlato ad un aumento delle complicanze della gravidanza, mentre meno chiara ed evidente ne è l'associazione con l'ipotiroidismo subclinico. Sono stati segnalati l'incremento di parto pretermine, il distacco di placenta, l'aborto spontaneo, ma altri autori non hanno tuttavia confermato l'associazione di queste complicanze con l'ipotiroidismo subclinico.

Anche sulla possibile interferenza con lo sviluppo cognitivo fetale vi sono dati discordanti: il già citato stu-

dio di Haddow⁸ ha trovato una correlazione positiva tra ipotiroidismo subclinico materno e QI dei figli più basso rispetto a quelli di donne con TSH nella norma. Li e collaboratori²⁸ hanno trovato questa associazione anche con la sola presenza di antiTPO e Pop e collaboratori⁹ con bassi livelli isolati di tiroxinemia.

Nel *Generation R Study*²⁹ è stato riportato recentemente che il TSH materno non correla con l'*outcome* cognitivo del neonato, ma è positivamente associato ad un aumento di rischio di ritardo nel linguaggio espressivo e non verbale.

Per quanto riguarda i risultati di intervento, Negro e collaboratori³⁰ hanno randomizzato più di 4000 donne ad effettuare il controllo ormonale selezionandole in presenza di fattori di rischio oppure applicando una strategia di screening incondizionato. Sulla base dei risultati ormonali era stata somministrata LT4 alle donne con antiTPO e TSH > 2,5 mIU/L.

Mentre l'approccio di screening universale non sembrava aver ridotto le complicanze della gravidanza, il trattamento della popolazione a rischio con TSH > 2,5 e presenza di antiTPO, era associato ad una riduzione di alcuni tra i maggiori eventi avversi della gravidanza (abortività, ipertensione, preeclampsia, diabete gestazionale, distacco di placenta, parto pretermine, ecc.) e neonatali.

Lo studio CATS (Lazarus e collaboratori per il *Controlled Antenatal Thyroid Screening Study* - 2012), ha analizzato una popolazione di più di 21.000 donne, randomizzandole a *screening verso nessuno screening*: i risultati non hanno mostrato una differenza significativa negli esiti cognitivi a tre anni dei figli di donne che, sulla base del riscontro di TSH elevato, FT4 ridotto o entrambi, erano state trattate con LT4, se confrontati con i figli delle donne che non avevano ricevuto il trattamento.¹⁰

Le considerazioni conclusive dell'ultima revisione Cochrane del 2015,³¹ che analizza i due grandi trial citati^{10,30} sono le seguenti: lo screening universale per la disfunzione tiroidea in gravidanza aumenta il numero delle donne a cui viene posta diagnosi di ipotiroidismo, rispetto ad una selezione effettuata solo sulla base dei fattori di rischio. Queste donne dovrebbero essere trattate con una terapia sostitutiva, anche se l'impatto di questo trattamento sugli esiti della gravidanza rimane ancora da chiarire. Infatti non risultano ridotte significativamente l'incidenza di preeclampsia, di parto pretermine, di abortività o perdita fetale e neanche vengono segnalate differenze significative sull'*outcome* primario che è la disabilità neurosensoriale o un ritardo dello sviluppo cognitivo nei bambini.

Al momento, in assenza di evidenze forti che sostengano l'utilità dello screening universale della patologia tiroidea in gravidanza, la maggior parte delle Linee Guida a cui si fa riferimento^{1,2,12,13} suggeriscono

di sottoporre ai test ormonali soltanto la popolazione delle donne con fattori di rischio. Si segnala che nell'ambito delle raccomandazioni della *Endocrine Society*,² non è stato raggiunto un consenso su questo argomento: una parte degli esperti consiglia di effettuare a tutte le donne il dosaggio del TSH ad inizio gravidanza, mentre un altro gruppo sostiene la selezione sulla base dei fattori di rischio, oppure, quando questo non è possibile, ritiene ragionevole anche effettuare il test in modo non selettivo. È stato comunque sottolineato e dimostrato come l'approccio basato sullo studio orientato per fattori di rischio non permetta di diagnosticare il 30-50% dei casi di ipotiroidismo materno.³²

Secondo le Linee Guida di riferimento^{1,2,33,34} i fattori di rischio da considerare per selezionare le pazienti da sottoporre a valutazione del TSH sono: i) anamnesi positiva per disfunzione tiroidea o pregressa chirurgia sulla tiroide; ii) età maggiore di 30 anni; iii) sintomi di disfunzione tiroidea o presenza di gozzo; iv) positività nota per AntiTPO; v) diabete di tipo 1 o altre patologie autoimmuni; vi) storia di abortività o parti pretermine; vii) anamnesi positiva per irradiazione del collo o della testa; viii) storia familiare per patologia tiroidea; ix) obesità grave; x) utilizzo di amiodarone, litio o mezzi di contrasto radiologico iodati; xi) infertilità; xii) residenza in aree con carenza di iodio moderata o grave.

Si può quindi concludere come, anche in questo ambito, rivesta massima importanza la raccolta di una anamnesi dettagliata e precisa. I dati così raccolti, in epoca preconcezionale o all'inizio della gravidanza, consentiranno di individuare le donne da sottoporre alla valutazione della funzionalità tiroidea.

Bibliografia

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and the management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081-125.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post-partum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
3. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283-92.
4. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am* 2012;96:235-56.
5. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:108-12.
6. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
7. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, et al. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 2010;20:989-93.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal

- thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
 10. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.
 11. Negro R, Formoso G, Mangieri, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
 12. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
 13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No 148. *Obstet Gynecol* 2015;125:996-1005.
 14. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-5.
 15. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529-33.
 16. Jatzko B, Vytiska-Bistorfer E, Pawlik A, et al. The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome--a retrospective analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:28.
 17. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth. *Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2358-65.
 18. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JA. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials* 2015;pii:S1551-7144(15)30061-6.
 19. Stagnaro-Green A, Roma SH, Cobin RH, et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for post-partum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1959-66.
 20. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of child-bearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30.
 21. Lucas A, Pizzarro E, Granada ML. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15:1177-81.
 22. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med* 1991;324:1815-6.
 23. Lucas A, Pizzarro E, Granada ML, et al. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:809-14.
 24. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005;153:367-71.
 25. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:652-657.
 26. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263-8.
 27. Wald N, Law M. Medical screening. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford textbook of medicine*, 5th ed. Vol 1. Oxford-New York: Oxford University Press; 2010. pp 94-108.
 28. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 month. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:825-9.
 29. Henrichs J, Bongers-Shokking JJ, Shenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Endocrinol Metab* 2010;95:4227-34.
 30. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1699-707.
 31. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011263.
 32. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010;163:645-50.
 33. EK Alexander, EN Pearce, A Brent et al. 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017 [Epub ahead of print].
 34. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2013; 19:251-8.

La terapia con L-tiroxina

Marco Grandi, Carla Sacchetti, Stefano Pederzoli

Area Medica, Nuovo Ospedale Civile, Sassuolo (MO), Italia

RIASSUNTO

La terapia di prima scelta nel trattamento dell'ipotiroidismo è la L-tiroxina. Questo per la sua efficacia nel risolvere i sintomi del deficit ghiandolare, per la lunga esperienza raccolta sulla sua efficacia, per il profilo favorevole dei suoi effetti indesiderati, per la facilità di assunzione, per la lunga permanenza nel circolo sanguigno (lunga emivita) e per il basso costo. Fondamentali per la riuscita terapeutica, alcune semplici regole: i) iniziare il trattamento in modo graduale per evitare di creare le premesse per una discrepanza fra offerta e risposta, specie a livello cardiaco; ii) evitare la spasmodica ricerca di un target del TSH *perfetto* (a meno che non si tratti della necessaria *soppressione* nei dieci anni successivi alla tiroidectomia per un tumore) che non comporta sostanziali vantaggi clinici, traducendosi invece molto spesso in un ipertiroidismo *lieve* o subclinico di sicuro dannoso; iii) ricercare l'aderenza che può essere incrementata non solo da regimi terapeutici semplificati ma anche attraverso l'uso di formulazioni farmaceutiche più efficaci e gradite per il paziente. *Le formulazioni liquide di L-tiroxina*, così come quelle in *capsule molli soft gel* che contengono il farmaco disciolto in acqua depurata e glicerolo e racchiuso da un guscio esterno di gelatina, avendo una velocità complessiva dei processi di assorbimento più elevata e anche maggiormente prevedibile rispetto a quanto osservabile per una formulazione solida, rappresentano una novità nella scelta terapeutica essendo anche caratterizzate da una riduzione quasi totale delle interferenze alimentari e farmacologiche rispetto alle formulazioni tradizionali.

Introduzione

Fondamento di ogni terapia dei deficit ghiandolari endocrini è il trattamento *sostitutivo*.

La Tabella 1, ripresa dall'ultimo Rapporto OsMed sul consumo dei farmaci in Italia,¹ evidenzia in maniera inequivocabile come la correzione dell'ipotiroidismo rappresenta di certo uno dei passaggi terapeutici più utilizzati dalla classe medica nel suo insieme, collocando la tiroxina (L-T4) al 10° posto di questa lunga lista.

Tale dato non deve peraltro meravigliare visto che le statistiche epidemiologiche riferiscono che fra forme manifeste e *lievi* o subcliniche, l'ipotiroidismo, che è circa 4 volte più comune fra le donne, ha una prevalenza che varia dallo 0,6-12/1000 nel sesso femminile all'1,3- 4,0/1000 in quello maschile.² In Italia³ circa il 3% dei pazienti di ogni tipo, con età media di

poco superiore ai 40 anni è in terapia sostitutiva tiroidea, dato questo che rappresenta la 16° causa di maggior contatto degli Assistiti con il proprio Medico curante (1% del totale dei contatti, 0,5% nei maschi e 1,4% nelle femmine) e che anche le ultime Linee Guida dell'ATA sul trattamento dell'ipotiroidismo del 2014⁴ confermano la L-T4 come terapia di prima scelta nel trattamento dell'ipotiroidismo per la sua efficacia nel risolvere i sintomi del deficit ghiandolare, per la lunga esperienza raccolta sulla sua efficacia, per il profilo favorevole dei suoi effetti indesiderati, per la facilità di somministrazione, per la lunga permanenza nel circolo sanguigno (lunga emivita) e per il basso costo. A differenza delle precedenti, sottolineano però alcune problematiche pratiche che saranno l'oggetto particolare di questa puntualizzazione.

La L-tiroxina o tetraiodo-L-tironina (Figura 1) è uno degli ormoni iodati prodotti dalle cellule tiroidee insieme alla 3,5,3'-triiodo-L-tironina (T₃).

Quando assunta per os dopo il processo di dissoluzione a livello gastrico condizionato dal valore del pH, è assorbita a livello del digiuno e dell'ileo entro 2-3 ore dall'ingestione e ha una biodisponibilità del 60-80%.⁵

Il Tmax (picco di massima concentrazione plasmatica) si verifica dopo circa 2 ore nel soggetto sano e poco dopo le 3 ore in quello ipotiroideo. Il volume di distribuzione è pari a circa 11,5 litri nel soggetto sano ed aumenta fino a quasi 15 litri nell'ipotiroideo.⁶ Un'alta percentuale di farmaco (approssimativamente il 99,8%), viaggia nel sangue legata ad una specifica proteina di trasporto, la *thyroxine binding globulin* (TBG). Il metabolismo è prevalentemente epatico: at-

Corrispondente: Marco Grandi, Coordinatore Area Medica, Nuovo Ospedale Civile, via F. Ruini 2, 41049 Sassuolo (MO), Italia.
Tel.: +39.0536.846111 - Fax: +39.0536.846576.
E-mail: m.grandi@ospedalesassuolo.it ; marcoerbertagrandi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Grandi et al., 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(3):34-42

traverso un processo di deiodinazione, catalizzato da deiodinasi, viene rimossa una molecola di iodio dal carbonio in posizione 5 dell'anello esterno della L-T4 che si *converte* in T3 che, come noto, è la forma *attiva* dell'ormone avendo una affinità per il recettore degli ormoni tiroidei 10 volte superiore a quella della L-T4. Entrambi gli ormoni tiroidei superano con difficoltà la barriera placentare e solo in minima quantità vengono escreti nel latte materno.²

Attualmente, in Italia risultano commercializzate 7 specialità medicinali nelle quali la L-T4 è riportata come unico principio attivo.

Tali specialità sono disponibili in compresse, capsule molli e soluzione orale a dosaggi compresi tra 13 e 200 µg.

La L-T4 in compresse, formulata come sale stabile

contenente sodio e miscelata con eccipienti diversi a seconda dell'Industria produttrice, deve essere assunta al mattino, a digiuno e occorre attendere almeno 60 minuti prima di assumere cibi o bevande perché l'assorbimento del farmaco è massimo quando assunto a stomaco vuoto; è, infatti, il pH acido gastrico a favorire la dissoluzione delle compresse, la rimozione del sodio e la conversione di L-T4 in una molecola lipofila più facilmente assorbibile.⁷

Come trattare l'ipotiroidismo

Appurato che il farmaco da utilizzare è la L-T4, il passaggio successivo riguarda la posologia ottimale che è teoricamente fissata in 1,6 µg/kg/die (dose che

Tabella 1. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015.¹ La L-tiroxina occupa il 10° posto.

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levotiroxina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
	Totale	628,2	56,4					
	Totale DDD classe A-SSN	1.114,9						

corrisponde a un dosaggio di 100 µg/die per una donna di 60 kg e di 125 per un uomo di 75 kg), modulata, tuttavia, da una serie di variabili quali l'età, le copatologie, lo stato menopausale, la percentuale di massa magra del soggetto e le possibili interferenze farmacologiche.⁴ Negli obesi, per esempio, vista la docu-

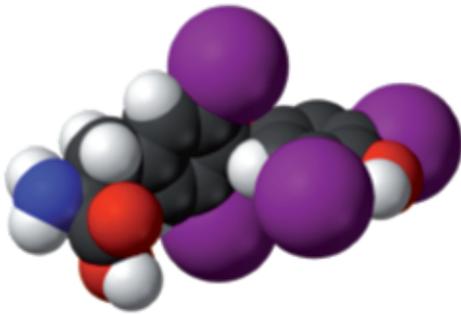


Figura 1. L-tiroxina, struttura chimica.

mentata differenza farmacocinetica della T4 che li contraddistingue, il consiglio degli Esperti è quello di considerare una posologia di 2,3 µg/kg/die del peso corporeo ideale.⁸

Per quanto riguarda il target da raggiungere, la gravidanza ma anche la ricerca della medesima è l'elemento discriminante.

Nella donna gravida, diversamente dall'usuale, vi è indicazione ad iniziare il trattamento anche per quegli ipotiroidismi *lievi* o subclinici che si esprimono con livelli di TSH inferiori alle 8-10 µU/mL.

Se l'ipotiroidismo viene diagnosticato durante la gravidanza è bene raggiungere rapidamente i livelli target di TSH che per generale consenso non devono essere superiori a 2,5 µU/mL.

Nella pratica quotidiana è esperienza comune che in gravidanza la posologia della Tiroxina debba essere aumentata di un 30-50% circa rispetto a quella pre-concepimento.⁹

Può essere di utilità uno schema da molti adottato e sintetizzato nella Tabella 2.

In tutti gli altri casi, invece, è sufficiente considerare che l'obiettivo terapeutico è quello di mantenere il TSH entro i limiti alti considerati ancora *normali* a seconda delle varie metodiche di laboratorio utilizzate.

Si dovrebbe evitare di raggiungere un livello soppresso di TSH (<0,1 mIU), così come, negli anziani, livelli troppo bassi di tireotropina per il pericolo di innescare una fibrillazione atriale o di peggiorare una osteoporosi.

Fondamentali due semplici regole: i) iniziare il trattamento in modo graduale per evitare di creare le premesse per una discrepanza fra *offerta* e risposta, specie a livello cardiaco; ii) evitare la spasmodica ricerca di un target del TSH *perfetto* (a meno che non si tratti della necessaria *soppressione* nei dieci anni successivi alla tiroidectomia per un tumore) che non comporta sostanziali vantaggi clinici, traducendosi invece molto spesso in un ipertiroidismo *lieve* o subclinico di sicuro dannoso.

Per verificare l'adeguatezza terapeutica è sufficiente effettuare la determinazione del TSH che all'inizio dovrà essere programmato dopo 4-6 settimane e a target raggiunto, se non intervengono fatti clinici rilevanti, ogni 6-12 mesi.⁴

Tabella 2. Schema posologico consigliato nella gravida in rapporto ai livelli di TSH riscontrati.

Gravidanza: modificazioni posologiche della terapia con L-T4	
TSH plasmatico (mU/l)	Posologia (o incremento) della tiroxina (µg/day)
5-10	25-50
10-20	50-75
>20	100

Fattori che condizionano il fabbisogno di L-T4

Assolutamente prioritaria è l'aderenza alle modalità prescrittive consigliate, che anche per l'OMS rappresenta la principale causa di inefficacia di qualsiasi trattamento,¹⁰ specie se cronicamente necessario.

Aderenza che può essere incrementata non solo da regimi terapeutici semplificati ma anche attraverso l'uso di formulazioni farmaceutiche più efficaci e gradite per il paziente.

Nel caso specifico è noto che la terapia sostitutiva con L-T4 nella classica formulazione di compressa non risulta sempre efficace, potendosi verificare in una percentuale non trascurabile di Pazienti una variabilità/difficoltà nel mantenimento dei target ottimali.¹¹

È infatti noto che il cibo, o alcuni suoi componenti, possano ridurre in modo clinicamente significativo l'entità dell'assorbimento del farmaco in compresse e come all'assunzione non a digiuno si accompagnano valori di TSH più elevati e variabili.¹²

I possibili meccanismi teoricamente coinvolti in questo fenomeno sono: i) aumento del pH acido gastrico con conseguente riduzione della dissoluzione delle compresse, della dissociazione del sodio contenuto nella forma salificata dell'ormone e della conversione di L-T4 nella molecola lipofila maggiormente assorbibile; ii) adsorbimento da parte di albumina o altre proteine; iii) aumento del volume gastrointestinale, con conseguente diminuzione della concentrazione nell'intestino, cioè nel sito di assorbimento, e quindi diminuzione della velocità di assorbimento; iv) antagonismo da parte di costituenti del cibo nei confronti di sistemi di trasporto; v) ostacolo alla diffusione verso la membrana intestinale.

In ogni caso, quali che siano i meccanismi responsabili, appare chiaro che affinché vi sia interazione, L-T4 e cibo devono essere compresenti nel sito di assorbimento.

Fra gli alimenti, quelli a maggior rischio di interferenza sono i cibi ricchi in soia, in fibre, il succo di pompelmo ed il caffè.¹³

La L-T4, come abbiamo visto, è assorbita lungo tutto il piccolo intestino, cioè duodeno, digiuno e ileo. L'interazione con il cibo avviene molto probabilmente a livello del duodeno.

Poiché il mancato assorbimento a questo livello non è accompagnato da fenomeni compensatori, la quota di farmaco non assorbita nel duodeno non viene recuperata nel digiuno-ileo con conseguente diminuzione della sua biodisponibilità.¹⁴

Se una delle variabili che incide negativamente sull'assorbimento della L-T4 è rappresentata da un aumento del pH gastrico,¹⁵ risulta del tutto comprensibile che qualsiasi condizione patologica o iatrogenica che lo determini, possa condizionarne una riduzione.

In questo ambito si inseriscono le numerose segna-

lazioni della Letteratura pertinente che riferiscono come la presenza di una *gastrite atrofica autoimmune*¹⁶ o correlata con l'infezione da *Helicobacter pylori* (16), così come la contemporanea assunzione della L-T4 con un *PPI*¹⁷ influiscono sull'assorbimento del farmaco, potendo rappresentare un motivo di riduzione della efficacia terapeutica.

In questo ambito va anche ricordato la celiachia,¹⁸ il cui meccanismo di danno mucoso giustifica ampiamente la segnalazione.

Anche il deficit di lattasi¹⁹ può rappresentare un selettivo motivo di malassorbimento della L-T4 in quanto il lattosio monoidrato può essere, come nel caso di una delle numerose formulazioni di L-T4 in commercio (Eutirox®), uno dei componenti dell'eccezionale delle compresse.

A completare il quadro delle possibili interferenze farmacologiche, oltre ai già citati inibitori della pompa protonica vanno ricordati gli *antitiacidi* nel loro insieme, gli integratori contenenti i *sali di ferro e di calcio*,²⁰ come pure i prodotti contenenti *alluminio* perché possono interferire con la fase gastrica di dissoluzione della compressa ed ostacolare l'assorbimento nell'intestino.

Attraverso un meccanismo di *sequestro* della L-T4 nel lume intestinale, anche i *farmaci ipolipemizzanti* rientrano nel novero di quelli che devono necessariamente essere assunti a molte ore di distanza dalla L-tiroxina per consentirne un assorbimento completo.

Per la loro azione potenziante i meccanismi catabolici intracellulari epatici, pure gli *antiepilettici* e la *rifampicina*²¹ devono essere presi in considerazione quando non si riesca ad ottenere un buon compenso tiroideo pur utilizzando un quantitativo *corretto* di L-T4.

Da ultimo, anche la contemporanea assunzione di *estrogeni e raloxifene* che aumentano la sintesi ed il legame della L-T4 alla sua proteina di trasporto, la TBG, può costituire la premessa per una riduzione dell'efficacia terapeutica del farmaco.

Da non dimenticare, infine, alcune situazioni patologiche e parafisiologiche quali la gastroparesi del diabetico,²² la chirurgia bariatrica *semplice* o la diversione bilio pancreatica²³ che, così come la presenza di una sonda nutrizionale²⁴, possono anch'esse avere un ruolo nel deficit assorbitivo delle compresse di L-T4.

La Tabella 3 ripresa da vari contributi della Scuola Endocrinologica dell'Università La Sapienza con capofila Marco Centanni, sintetizza tutto quanto sopra riferito.

Da non sottovalutare, infine, le numerose segnalazioni relative ad incongruenze nella qualità ed efficacia dei *prodotti generici di L-T4*, anche tra diversi lotti dello stesso prodotto. Per tale motivo già alla fine del 2013 un documento redatto da tutte le Società Scientifiche di interesse endocrinologico Italiane concludeva *fino a quando non saranno resi disponibili standard di qualità più rigorosi e anche l'introduzione di nuovi ed affidabili test che valuteranno l'intercambiabilità dei*

prodotti a base di levotiroxina, è opportuno, nel miglior interesse del paziente, continuare a ritenerli prodotti unici non intercambiabili, come raccomandano le principali Società Scientifiche Internazionali e molte Agenzie Regolatorie di diversi Paesi.

Con ciò anticipando una delle Raccomandazioni delle Linee Guida dell'ATA del 2014.⁴

Come migliorare la biodisponibilità della L-T4

Da quanto sopra ricordato emerge abbastanza chiaramente che è l'assorbimento gastro-intestinale il principale, anche se non unico, meccanismo limitante la biodisponibilità delle compresse di L-T4.

La maggiore fonte di diversità nel profilo di assorbimento di formulazioni farmaceutiche dello stesso farmaco risiede nelle loro diverse modalità di composizione e, quindi, di dissoluzione. La ragione per cui la dissoluzione è così importante, deriva dal fatto che la presenza di farmaco in soluzione liquida è necessaria all'avvio del passaggio trans mucoso (processo di permeazione) che si concreta nel lume intestinale.

Formulazioni simili dello stesso farmaco, ma che abbiano tempi di dissoluzione molto diversi, producono cinetiche di assorbimento non sovrapponibili e, quindi, hanno diversa biodisponibilità.²⁵

Tabella 3. Fattori patologici e non che possono interferire con la farmacocinetica della L-T4 in compresse.

Fattori che influenzano l'assorbimento della levotiroxina

Correlati a condizioni non patologiche

- Aumento di peso o di BMI
- Gravidanza
- Pseudo malassorbimento

Correlati alla formulazione farmaceutica del farmaco

- Diversa formulazione farmaceutica (compresse, soluzione orale, capsule soft gel)
- Differenze nella bioequivalenza delle diverse formulazioni di L-T4
- pH gastrico
- Assunzione concomitante di L-T4 in cpr con
 - Cibo (fibre e soia) o liquidi (caffè)
 - Farmaci antiacido, PPI
 - Preparati di ferro e farmaci contenenti calcio
 - Farmaci ipolipemizzanti e sequestratori degli acidi biliari
 - Antiepilettici
 - Estrogeni e raloxifene

Correlati a patologie gastro-intestinali

- Gastrite atrofica autoimmune
- Gastrite cronica *H. pylori*-dipendente
- Deficit di lattasi (solo per le cpr nel cui eccipiente è contenuto lattosio)
- Chirurgia bariatrica *semplice*
- By pass digiuno-ileale
- Gastroparesi del diabetico
- Presenza di sonda nutrizionale
- Cirrosi biliare

Ne consegue che tutti i fattori che sono in grado di influenzare la velocità di dissoluzione di un farmaco possono, in ultima analisi, alterarne il profilo farmacocinetico. Condizione, questa, non sempre da considerarsi *negativa* visto lo sforzo compiuto da molte Industrie Farmaceutiche per offrire prodotti a lento rilascio o a rilascio controllato/modificato.

A differenza delle compresse, per le formulazioni liquide l'assorbimento è un processo che avviene sostanzialmente in un'unica fase poiché la fase di dissoluzione è superata già al momento dell'assunzione grazie alle caratteristiche farmaceutiche del prodotto medicinale. Il principio attivo si trova, infatti, già disciolto.

La soluzione somministrata, di volume trascurabile rispetto a quello dei fluidi gastro-intestinali, si miscela con questi e il principio attivo è da subito disponibile per l'assorbimento che può avvenire in maniera teoricamente ottimale anche quando siano presenti patologiche alterazioni della mucosa intestinale (celiachia).

Inoltre *le formulazioni liquide*, così come quelle delle *capsule molli soft gel* che contengono il farmaco disciolto in glicerolo e racchiuso da un guscio esterno di gelatina, posseggono tutti i requisiti teorici per superare anche il problema della variazione del pH gastrico, correlato sia con la contemporanea assunzione del cibo che con modificazioni iatrogenicamente-PPI e antiacidi - o patologicamente indotte - gastrite atrofica.^{11,16,17}

La velocità complessiva dei processi di assorbimento è quindi più elevata e anche maggiormente prevedibile rispetto a quanto osservabile per una formulazione solida.²⁶

La Tabella 4 sintetizza queste differenze evidenziando vantaggi e svantaggi delle due diverse formulazioni farmaceutiche, compresse e soluzione/ capsule molli.

A riprova che i dati teorici di farmacologia clinica sopra ricordati hanno un oggettivo correlato clinico vi sono le esperienze riportate in Letteratura che dimostrano che: i) la contemporanea assunzione delle capsule molli o della soluzione di L-T4 con gli alimenti, non modifica sostanzialmente la farmacocinetica del farmaco;²⁷ ii) tale vantaggio si mantiene anche quando la L-T4 in soluzione viene somministrata contemporaneamente con i PPI²⁸ o gli altri antiacidi; iii) patologie che riducono l'acidità gastrica come la gastrite atrofica o quella secondaria alla infezione da *H. pylori* o condizioni caratterizzate da difficoltà dell'assorbimento quali la celiachia, la gastroparesi diabetica come pure le conseguenze della chirurgia bariatrica o la presenza di una sonda nutrizionale sono efficacemente superabili con l'utilizzo del farmaco in soluzione o stoccato nelle capsule soft gel.¹⁶⁻²⁰

Gli effetti di un'inefficace modalità di assunzione, degli interferenti nutrizionali e farmacologici e lo studio sistematico delle più comuni patologie del tratto gastrointestinale nel determinare l'aumentato fabbisogno tiroxinico hanno contribuito in maniera determi-

Tabella 4. Vantaggi e Svantaggi delle formulazioni di L-T4 in compresse ed in soluzione liquida.

Compresse	Soluzioni liquide (soluzione orale in gtt e flacone monodose; capsule molli soft gel)
<p>Vantaggi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bassi costi di produzione • Tecnologia di fabbricazione più semplice • Ridotto numero di eccipienti <p>Svantaggi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il principio attivo è presente in forma solida, è necessario uno step di disgregazione + dissoluzione per renderlo biodisponibile • Presenza di numerosi eccipienti 	<p>Vantaggi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precisione del dosaggio • Principio attivo già in soluzione, pronto per l'assorbimento • Ampio range di dosaggi che permettono una migliore personalizzazione della terapia, utile soprattutto nei pazienti di nuova diagnosi <p>Svantaggi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costo superiore rispetto alle compresse

nante alla definizione dei criteri che identificano il cosiddetto *difficult patient* (Tabella 5).²⁹

L'inquadramento nutrizionale, farmacologico e fisiopatologico del paziente *difficile* ha dato impulso alla produzione di nuove formulazioni farmaceutiche, nel tentativo di superare le difficoltà insite nell'uso della formulazione classica.

Sulla base degli studi finora pubblicati, è stato possibile ricavare un algoritmo teso all'ottimizzazione e individualizzazione della terapia tiroxinica che consenta, nel modo più rapido e stabile possibile, il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (Figura 2).²⁹

Tabella 5. Il "paziente difficile".

- di età estreme (neonati, anziani)
- in gravidanza
- con interferenze alimentari
- in polifarmacoterapia o con farmaci interferenti non sostituibili
- con malassorbimento gastrointestinale medico o chirurgico
- atireotico
- inabile alla deglutizione
- in nutrizione enterale

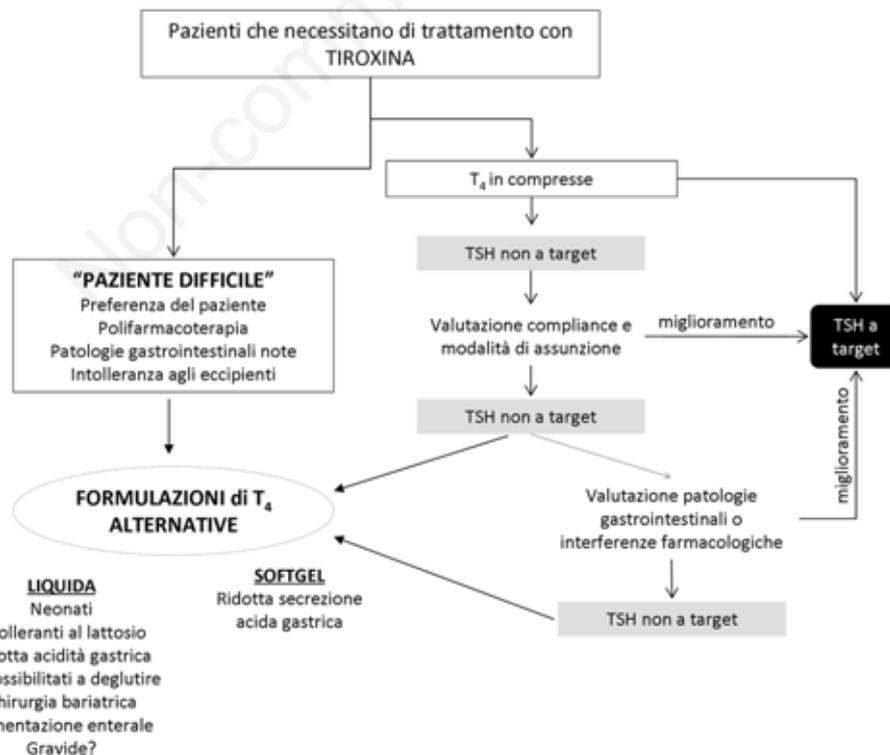


Figura 2. Algoritmo terapeutico della tiroxina: individualizzazione e uso suggerito delle formulazioni alternative. Modificata da ³⁰.

Conclusioni

L'ipotiroidismo primario è una condizione ampiamente diffusa a livello globale. Il trattamento di questa patologia è frequentemente basato sulla somministrazione di una terapia di sostituzione ormonale, che perdura per tutta la vita del paziente. Gli obiettivi della terapia includono la risoluzione della sintomatologia e la normalizzazione della concentrazione di TSH; il miglioramento della qualità di vita è inoltre da includere tra gli aspetti cruciali del trattamento.

Rimangono comunque molti aspetti da chiarire nella terapia dell'ipotiroidismo, in particolare: il target terapeutico ottimale, il corretto dosaggio della terapia sostitutiva, il ruolo delle nuove formulazioni, le possibili terapie di combinazione.

Pertanto, l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e i membri italiani dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) hanno nominato un panel di esperti che si è riunito nel gennaio 2015 per fornire un parere su tali controversie e dare raccomandazioni di pratica clinica.

A conclusione di questa sintetica messa a punto, è utile riportare di seguito queste indicazioni.³¹

Raccomandazioni

- La terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo mira ai seguenti obiettivi: a. normalizzare la concentrazione di TSH e FT4 a digiuno; b. risolvere sintomi e segni di ipotiroidismo; c. migliorare la QoL del paziente. (Grado A, BEL 2).
- In tutti i pazienti ipotiroidei, il farmaco di prima scelta per la terapia sostitutiva è levotiroxina (LT4). (Grado A, BEL 1).
- Nei giovani e nelle donne che programmino una gravidanza i livelli di TSH dovrebbero essere compresi fra 1,0 e 3,0 mUI/l. Nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardiovascolare sono invece appropriati livelli di TSH al limite superiore del range di normalità, per evitare il rischio di sovratattamento. (Grado B, BEL 2).
- Per iniziare la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo sono da considerare valide tutte le formulazioni di LT4 attualmente registrate, incluse le formulazioni generiche. (Grado B, BEL 2).
- Nei pazienti con assenza di funzionalità tiroidea residua, la dose sostitutiva di LT4 è pari a circa 1,6 µg/kg/die. Nel singolo paziente, la posologia giornaliera deve comunque tenere conto della funzionalità tiroidea residua, dell'età, del sesso, dell'eziologia e di eventuali comorbidità. (Grado A, BEL 2).
- In assenza di fattori di rischio, la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo può essere iniziata a pieno dosaggio. Nei pazienti anziani e in quelli che presentano fattori di rischio cardiovascolare, comorbidità o ipotiroidismo grave o protratto, la dose iniziale deve essere non superiore a 25-50 µg/die. Tale dosaggio può essere incrementato progressivamente sulla base del quadro clinico, dei livelli di TSH e della risoluzione dei sintomi. (Grado A, BEL 2).
- Il controllo dei livelli di TSH deve essere effettuato dopo 4-6 settimane di trattamento. Tuttavia, tale controllo, unito a un'attenta valutazione clinica, deve essere più precoce in alcuni soggetti come le donne in gravidanza, i bambini e i pazienti fragili (Grado B, BEL 2).
- L'obiettivo della terapia non è solo l'eutiroidismo biochimico ma anche il benessere del paziente e la stabilità della terapia sostitutiva. A tal fine, è fondamentale dare al paziente informazioni chiare circa la malattia, le formulazioni di LT4 disponibili e le loro modalità di assunzione. Vanno inoltre considerate le condizioni generali del paziente, il suo stile di vita e le sue preferenze, al fine di garantire un piano di trattamento individualizzato. (Grado D, BEL 4).
- Devono essere considerati tutti i seguenti fattori, in quanto sono in grado di influenzare efficaci stabilità e facilità di assunzione della terapia sostitutiva:
 - attività e pasti nel corso del giorno;
 - cibi e bevande preferiti;
 - momento più favorevole per l'assunzione di LT4;
 - farmaci interferenti con l'assorbimento e il metabolismo;
 - presenza di disturbi digestivi.
 Sulla base di tali fattori, è possibile identificare la formulazione di LT4 e la schedula di assunzione più adatte per ciascun paziente. (Grado A, BEL 1).
- Negli ipotiroidei che presentano concentrazione di TSH instabile, devono essere accuratamente ricercati i fattori potenzialmente inficcienti l'efficacia del trattamento e la compliance. In questi casi, è necessario considerare la correzione del dosaggio giornaliero di LT4 e/o il passaggio a una formulazione più idonea. (Grado B, BEL 2).
- Qualora si riscontri il possibile alterato assorbimento della terapia sostitutiva, deve essere considerata l'opzione del trattamento con LT4 liquida o in capsule soft-gel, alla luce delle evidenze a sostegno del migliore assorbimento di questa formulazione. Le formulazioni liquide o in capsule soft-gel possono essere proposte anche in pazienti che non hanno a disposizione un tempo sufficiente prima o dopo i pasti e l'assunzione di LT4. (Grado B, BEL 2).

12. Quando il trattamento è efficace a livello clinico e biochimico e i valori di TSH sono stabili nel tempo, dosaggio e formulazione di LT4 non devono essere variati.
(Grado A, BEL 2).
13. Qualora si effettuino uno switch a una diversa formulazione o a una preparazione generica di LT4, occorre misurare nuovamente i livelli di TSH dopo 4-6 settimane.
(Grado B, BEL 3).
14. La terapia sostitutiva combinata con LT4 e LT3 non è raccomandata, in quanto sostenuta da evidenze di bassa qualità. Tale opzione può tuttavia essere considerata nei soggetti con normali valori di TSH e FT4 che continuano a presentare sintomatologia di ipotiroidismo. In questi casi deve essere comunque esclusa la presenza di altre problematiche non tiroidee.
(Grado D, BEL 4).
15. In caso di terapia combinata, devono essere evitati gli incrementi non fisiologici della FT3 causati dalle associazioni fisse di LT4 e LT3 negli estratti tiroidei. Pertanto, viene raccomandata la somministrazione di più piccole dosi di LT3 (rapporto LT4/LT3: 10:1-20:1) nel corso della giornata. Va quindi effettuato un corretto monitoraggio di TSH, FT4 e FT3.
(Grado C, BEL 4).
16. La terapia combinata con LT4 e LT3 è controindicata nei pazienti anziani o con problemi cardiovascolari, nonché nelle donne che programmino il concepimento o già in gravidanza.
(Grado B, BEL 3).
17. Non è mai consigliata LT3 in monoterapia sostitutiva, con l'eccezione dei soggetti che si sottopongono a trattamento e scintigrafia post-dose con ¹³¹I dopo tiroidectomia per carcinoma tiroideo.
(Grado A, BEL 3).
18. Gli ormoni tiroidei non devono essere impiegati in soggetti eutiroidei in presenza di sintomi non specifici di ipotiroidismo, obesità o ipercolesterolemia.
(Grado A, BEL 2).
19. L'utilizzo di estratti tiroidei è sconsigliato, data la carenza di evidenze solide a sostegno della sicurezza dei picchi plasmatici di FT3 secondari alla loro assunzione.
(Grado C, BEL 4).
20. Occorre chiarire ai pazienti che assumono integratori e nutraceutici come tali prodotti non rappresentino una cura dell'ipotiroidismo. Inoltre, talune preparazioni, definite di supporto alla funzione tiroidea, possono contenere iodio, amine simpaticomimetiche e/o variabili quantità di LT3 o LT4 e, pertanto, essere potenziale causa di effetti indesiderati.
(Grado C, BEL 4).

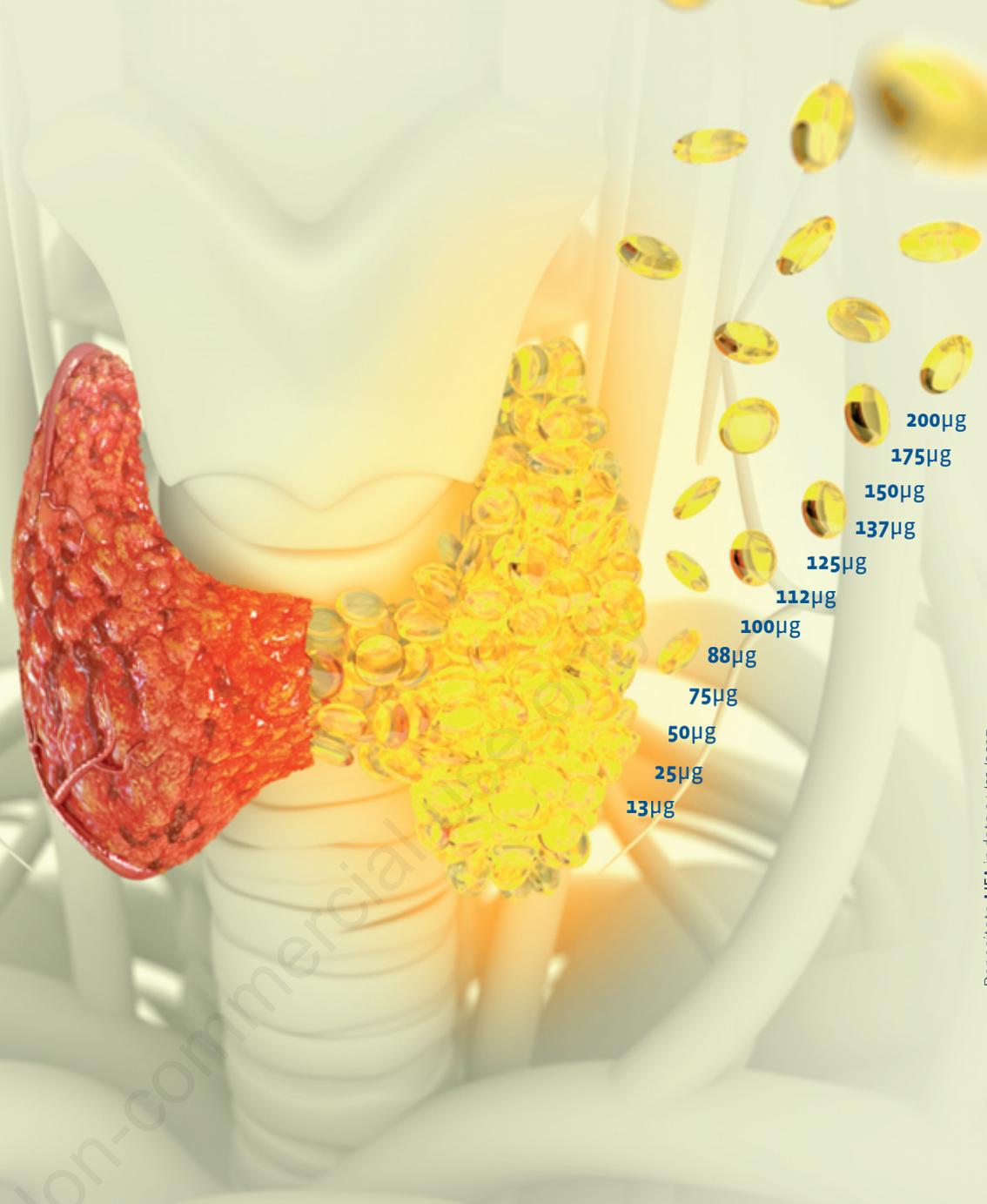
Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

Nella definizione delle raccomandazioni, i livelli di evidenza (BEL) sono stati valutati in accordo con le indicazioni dell'AACE per la produzione di Linee Guida. In particolare, sono stati indicati secondo una scala che va da 1 (eccellente) a 4 (insufficiente). La forza delle raccomandazioni è stata quindi basata sul livello di evidenza: come Grado A è stata definita un'azione basata su un'evidenza forte, mentre all'altro estremo – grado D – troviamo un'azione basata su un'evidenza non sufficiente o non raccomandata.

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2016.
2. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Williams textbook of endocrinology, 13th ed. Elsevier; 2016. pp 417-446.
3. Medea G. La gestione dell'ipotiroidismo in Medicina Generale: nuove opportunità terapeutiche per la compliance e il raggiungimento del target terapeutico. Riv Soc Ital Med Gen 2012;4:29-33.
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014;24:1670-98.
5. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. Thyroid 1991;1:241-8.
6. Ianiro G, Mangtola F, Di Rienzo TA, et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:451-6.
7. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3905-12.
8. Glymph K, Gosmanov AR. Levothyroxine replacement in obese hypothyroid females after total thyroidectomy. Endocr Pract 2016;22:22-9.
9. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011;21:1081-125.
10. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action; January 2003. Available from: http://www.who.int/entiy/chp/knowledge/publications/adherence_full_report
11. Centanni M, Santaguida MG, Gargano L. Malabsorption of T4: new insights on oral thyroxine treatment. Hot Thyroidology.com Official Journal of ETA, 2007;169.
12. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:781-92.
13. Vita R, Saraceno G, Trimarclii F, Benvenga S. A novel formulation of es the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013;43:154-60.
14. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. Thyroid 1991;1:241-8.

15. Benvenga S, Ducharme M. Effect of Gastric pH on the bioavailability of levotiroxine (LT4) in soft gel capsules and in tablets: results from a pharmacokinetic (PK) study in healthy volunteers. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo, June 23-26, 2012 - Horticton. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2012.THPTA.5.SUN.398>
16. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-95.
17. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007;13:345-9.
18. McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15:386-8.
19. Munoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006;16:1171-3.
20. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001;11:967-71.
21. Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ, et al. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levotiroxine absorption. *Thyroid* 2013;23:1374-8.
22. Kim PJ, Sachmechi I. Levotiroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies. *AACE Clin Case Rep* 2015;1:e73.
23. Pirola I, Formenti AM, Gandossi E. Oral liquid L-thyroxine (L-T4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:1493-6.
24. Pirola I, Daffini L, Gandossi E, et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J Endocrinol Invest* 2014;37:583-7.
25. Rowland M, Tozer TM. *Clinical pharmacokinetics. Concept applications*, 3rd ed. New York: Williams & Wilkins; 1995.
26. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, et al. Liquid levothyroxine and its potential use *Hormones* 2015; 14:183-9.
27. Bernareggi A, Grata E, Pinorini MT, Conti A. Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. *Pharmaceutics* 2013;5:621-33.
28. Vita R, Benvenga S. Tablet levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor; a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule. *Endocr Pract* 2014;20:38-41.
29. Virili C, et al. Malassorbimento e non compliance della terapia con L-T4. *L'Endocrinologo* (2017) 18:35-36.
30. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M (2016) Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 54(1):3-14.
31. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) Statement endorsed by the AACE Italian Chapter Replacement Therapy for Primary Hypothyroidism. A brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016;22(11):1319-1326.



Depositato AIFA in data 14/02/2017

TICHE®

LEVOTIROXINA SODICA NELLA FORMA PIÙ PURA.

Tiche® è L-T₄ in capsule molli.
Contiene levotiroxina sodica, acqua purificata, glicerolo e gelatina*, in una vasta gamma di dosaggi.
Per i tuoi pazienti, la terapia tiroidea su misura senza lattosio, coloranti, zuccheri e glutine.

Mai così vicini alla natura.



Farmaci nella forma migliore

ibsa.it

*RCP

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

- TICHE 13 microgrammi capsule molli
- TICHE 25 microgrammi capsule molli
- TICHE 50 microgrammi capsule molli
- TICHE 75 microgrammi capsule molli
- TICHE 88 microgrammi capsule molli
- TICHE 100 microgrammi capsule molli
- TICHE 112 microgrammi capsule molli
- TICHE 125 microgrammi capsule molli
- TICHE 137 microgrammi capsule molli
- TICHE 150 microgrammi capsule molli
- TICHE 175 microgrammi capsule molli
- TICHE 200 microgrammi capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- 1 capsula molle di TICHE 13 microgrammi contiene 13 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 25 microgrammi contiene 25 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 50 microgrammi contiene 50 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 75 microgrammi contiene 75 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 88 microgrammi contiene 88 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 100 microgrammi contiene 100 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 112 microgrammi contiene 112 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 125 microgrammi contiene 125 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 137 microgrammi contiene 137 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 150 microgrammi contiene 150 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 175 microgrammi contiene 175 microgrammi di levotiroxina sodica.
- 1 capsula molle di TICHE 200 microgrammi contiene 200 microgrammi di levotiroxina sodica.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle

Capsule molli, ovali, rotonde, di color ambra.

Ogni capsula è contrassegnata da un marchio (lettera) identificativo del dosaggio.

Le capsule molli di TICHE 13 microgrammi sono identificate dalla lettera "A".

Le capsule molli di TICHE 25 microgrammi sono identificate dalla lettera "E".

Le capsule molli di TICHE 50 microgrammi sono identificate dalla lettera "G".

Le capsule molli di TICHE 75 microgrammi sono identificate dalla lettera "H".

Le capsule molli di TICHE 88 microgrammi sono identificate dalla lettera "J".

Le capsule molli di TICHE 100 microgrammi sono identificate dalla lettera "K".

Le capsule molli di TICHE 112 microgrammi sono identificate dalla lettera "M".

Le capsule molli di TICHE 125 microgrammi sono identificate dalla lettera "N".

Le capsule molli di TICHE 137 microgrammi sono identificate dalla lettera "P".

Le capsule molli di TICHE 150 microgrammi sono identificate dalla lettera "S".

Le capsule molli di TICHE 175 microgrammi sono identificate dalla lettera "U".

Le capsule molli di TICHE 200 microgrammi sono identificate dalla lettera "Y".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TICHE 25-200 microgrammi capsule molli

- Trattamento del gozzo benigno eutiroideo
- Profilassi di gozzo ricorrente dopo resezione di gozzo eutiroideo, a seconda dello stato ormonale postoperatorio
- Terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo nell'ipotiroidismo
- Terapia soppressiva in caso di tumore maligno della tiroide
- terapia di supporto nel trattamento tireostatico dell'ipertiroidismo
- test di soppressione tiroidea

TICHE 13 microgrammi capsule molli

- Nei bambini, come dose iniziale della terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo nei casi di ipotiroidismo
- Nei pazienti anziani, nei pazienti coronaropatici e in quelli con ipotiroidismo grave o cronico come bassa dose iniziale che, successivamente, deve essere incrementata lentamente e ad intervalli prolungati (ad es. un aumento graduale della dose di 13 µg ogni 14 giorni) con monitoraggio frequente dei valori ormonali tiroidei
- In tutti quei pazienti nei quali è necessario aumentare gradualmente la dose di levotiroxina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per garantire che i pazienti possano essere trattati in base alle proprie esigenze individuali, le capsule molli sono disponibili con dosaggi compresi tra 13 e 200 microgrammi di levotiroxina sodica, in modo da rendere possibile, idealmente, l'assunzione di una sola capsula molle al giorno.

Le istruzioni sulla posologia devono essere interpretate come linee guida.

La dose giornaliera individuale deve essere determinata mediante test diagnostici di laboratorio ed indagini cliniche.

Considerato che alcuni pazienti in corso di terapia mostrano concentrazioni elevate di T4 e fT4, la misurazione della concentrazione sierica basale dell'ormone tireostimolante (TSH) è un parametro più affidabile per determinare le ulteriori procedure terapeutiche.

Ad eccezione dei neonati, nei quali è indicata una rapida terapia (ormonale) sostitutiva, il trattamento con ormoni tiroidei deve essere iniziato con un basso dosaggio che va aumentato in maniera continua ogni 2 - 4 settimane fino a completo raggiungimento della dose di mantenimento.

Nei pazienti anziani, in quelli affetti da malattia coronarica e nei

pazienti nei quali l'ipotiroidismo sia grave o cronico, il trattamento con ormone tiroideo deve essere iniziato con particolare cautela.

È necessario scegliere una bassa dose iniziale (ad es. 13 microgrammi/die) che va aumentata lentamente e ad intervalli prolungati (ad es. un aumento graduale della dose di 13 microgrammi ogni 14 giorni), monitorando di frequente i valori degli ormoni tiroidei. In questo caso deve essere presa in considerazione la somministrazione di una dose che sia inferiore a quella richiesta per la sostituzione completa e che non sia sufficiente a riportare completamente entro la norma il valore di TSH.

L'esperienza dimostra che le dosi più basse sono sufficienti anche nei casi di basso peso corporeo e di gozzo adenomatoso voluminoso.

Posologia: vedere la tabella.

La dose totale giornaliera può essere somministrata come singola dose.

Ingestione: la dose totale giornaliera deve essere ingoiata intera con del liquido (ad es. mezzo bicchiere d'acqua) al mattino, a stomaco vuoto, almeno mezz'ora prima della colazione.

Durata del trattamento: di regola trattamento ad vitam nei casi di ipotiroidismo, strumectomia o tiroidectomia per tumore maligno della tiroide, e nella profilassi di recidive dopo la strumectomia di un gozzo eutiroideo. Nella terapia di supporto dell'ipertiroidismo per la durata del trattamento con i farmaci tireostatici.

Nel gozzo benigno eutiroideo, il trattamento varia da un periodo di 6 mesi a 2 anni. Se il trattamento farmacologico non è sufficiente durante questo periodo, si deve prendere in considerazione l'intervento chirurgico o la terapia con iodio radioattivo per il gozzo.

Indicazione	Dose raccomandata (microgrammi di levotiroxina sodica/die)
Gozzo benigno eutiroideo	75 – 200
Profilassi di recidive dopo resezione di gozzo eutiroideo	75 – 200
Terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo nell'ipotiroidismo negli adulti:	
– iniziale	25 – 50
– dose di mantenimento	100 – 200
Terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo nell'ipotiroidismo nei bambini:	
– iniziale	13 – 50
– dose di mantenimento	100 – 150 microgrammi/m ² di superficie corporea
Terapia di supporto nel trattamento tireostatico dell'ipertiroidismo	50 – 100
Terapia soppressiva del tumore maligno della tiroide	150 – 300
Uso diagnostico nel test di soppressione tiroidea	2 x 100 o 1 x 200 (per 14 giorni prima della scintigrafia) oppure inizialmente: 1 x 75 per 14 giorni, iniziando 28 giorni prima della scintigrafia, seguita da: 1 x 150 per 14 giorni prima della scintigrafia

Bambini

TICHE può essere somministrato ai bambini, ma solo se sono in grado di deglutire una capsula intera. TICHE è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Per la dose raccomandata nei bambini, consultare la tabella.

4.3 Controindicazioni

Intolleranza al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti in TICHE.

Insufficienza adrenocorticale non trattata, ipopituitarismo non trattato e ipertiroidismo non trattato.

Il trattamento con TICHE non deve essere iniziato nell'infarto miocardico acuto, nella miocardite acuta o pancardite acuta.

La terapia combinata di levotiroxina e farmaci tireostatici nell'ipertiroidismo non è indicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

TICHE è anche controindicato nei soggetti incapaci di deglutire una capsula molle intera.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia con gli ormoni tiroidei o un test di soppressione tiroidea, si devono escludere o trattare i seguenti disturbi o condizioni mediche: insufficienza coronarica, angina pectoris, aterosclerosi, ipertensione, ipopituitarismo ed insufficienza adrenocorticale. In modo analogo, l'autonomia della ghiandola tiroidea deve essere esclusa o trattata prima di avviare la terapia con ormoni tiroidei.

Nei pazienti con insufficienza coronarica, insufficienza cardiaca o aritmia tachicardica, è essenziale evitare l'induzione di un ipertiroidismo farmacologico anche lieve. In questi casi, è necessario monitorare frequentemente i parametri degli ormoni tiroidei.

Nell'ipotiroidismo secondario, bisogna stabilirne la causa prima di intraprendere la terapia sostitutiva. Se viene diagnosticata un'insufficienza adrenocorticale compensata, si deve intraprendere, se necessario, una terapia sostitutiva appropriata.

In caso di sospetta autonomia tiroidea, si deve eseguire un test del TRH o una scintigrafia di soppressione.

Durante la terapia con levotiroxina nelle donne ipotiroidee in postmenopausa, che sono esposte ad un maggiore rischio di osteoporosi, è necessario uno stretto monitoraggio della funzione tiroidea per evitare concentrazioni ematiche di levotiroxina superiori a quelle fisiologiche.

La levotiroxina non deve essere somministrata in presenza di uno stato metabolico ipertiroideo, eccetto come terapia di supporto nel trattamento tireostatico dell'ipertiroidismo.

Gli ormoni tiroidei non sono indicati per la perdita di peso. Nei pazienti eutiroidei, le dosi che rientrano nell'intervallo dei requisiti ormonali giornalieri non sono efficaci per la riduzione del peso. Dosi superiori a quelle fisiologiche possono generare effetti collaterali gravi o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.9).

Se un paziente in terapia ormai consolidata con levotiroxina passa ad un altro farmaco, si consiglia di regolare la dose in base alla risposta clinica del paziente e ai valori di laboratorio.

Per pazienti diabetici e in terapia con anticoagulanti vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antidiabetici:

La levotiroxina può ridurre l'effetto dei farmaci antidiabetici. Per-

tanto la concentrazione di zucchero nel sangue deve essere monitorata regolarmente all'inizio della terapia con gli ormoni tiroidei e se necessario il dosaggio del farmaco antidiabetico deve essere aggiustato.

Derivati cumarinici:

L'effetto del trattamento con anticoagulante potrebbe essere amplificato, poiché la levotiroxina spiazzata gli anticoagulanti dal legame con le proteine plasmatiche. Pertanto, all'inizio del trattamento con gli ormoni tiroidei, i parametri della coagulazione devono essere regolarmente monitorati e il dosaggio dell'anticoagulante deve essere aggiustato qualora si renda necessario.

Colestiramina, colestipolo:

L'assunzione di resine a scambio ionico, come colestiramina e colestipolo, inibisce l'assorbimento della levotiroxina. La levotiroxina deve essere pertanto assunta 4 – 5 ore prima della somministrazione di questi medicinali.

Preparati contenenti alluminio o ferro, carbonato di calcio:

La letteratura riporta che i preparati contenenti alluminio (antiacidi, sucralfato) hanno la capacità di ridurre l'efficacia della levotiroxina. Pertanto, la levotiroxina deve essere assunta almeno due ore prima di qualsiasi preparato contenente alluminio.

Lo stesso si applica per preparati contenenti ferro o carbonato di calcio.

Salicilati, dicumarolo, furosemide, clofibrato, fenitoina:

La levotiroxina può essere spiazzata dal suo legame con le proteine plasmatiche da salicilati, dicumarolo, furosemide ad alte dosi (250 mg), clofibrato, fenitoina e da altre sostanze, con conseguente aumento della frazione fT4.

Propiltiouracile, glucocorticoidi, agenti beta-simpaticolitici, amiodarone e mezzi di contrasto contenenti iodio:

Queste sostanze inibiscono la conversione periferica di T4 in T3.

L'amiodarone: ha un alto contenuto di iodio che può indurre ipertiroidismo o ipotiroidismo. Particolare cautela è richiesta nei casi di gozzo nodulare, con eventuale autonomia tiroidea non diagnosticata.

Sertralina, cloroquina/proguanile:

Queste sostanze riducono l'efficacia della levotiroxina e portano ad un aumento di TSH.

Farmaci con effetto di induzione-enzimatica:

I farmaci con effetti di induzione enzimatica a livello epatico, come i barbiturici, possono aumentare la clearance epatica della levotiroxina.

Estrogeni:

Nelle donne che assumono contraccettivi contenenti estrogeni, oppure nelle donne in post-menopausa che seguono una terapia ormonale sostitutiva, è possibile che il fabbisogno di levotiroxina aumenti.

Inibitori delle proteasi:

È stato riportato che la levotiroxina può perdere efficacia terapeutica se somministrata in concomitanza con lopinavir/ritonavir. Si rende pertanto necessario un attento monitoraggio della funzionalità tiroidea nei pazienti che assumono contemporaneamente levotiroxina ed inibitori delle proteasi.

Sevelamer:

È stato riportato che il sevelamer può aumentare i livelli di TSH nei pazienti ai quali viene somministrato in concomitanza con la levotiroxina. Si consiglia pertanto un attento monitoraggio dei livelli di TSH nei pazienti trattati con entrambi i farmaci.

Orlistat:

Quando orlistat e levotiroxina vengono assunti contemporaneamente può manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo. Ciò potrebbe essere dovuto ad un ridotto assorbimento dei sali di iodio e/o della levotiroxina.

I pazienti che assumono levotiroxina devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con farmaci contenenti orlistat (ad es. Alli), poiché potrebbe essere necessario assumere orlistat e levotiroxina ad ore diverse e aggiustare il dosaggio della levotiroxina.

Prodotti a base di soya:

I prodotti contenenti soya possono ridurre l'assorbimento intestinale di TICHE. In particolare, all'inizio della terapia o dopo una dieta contenente soya, potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di TICHE.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'esperienza nell'uomo ha mostrato che non c'è evidenza di teratogenicità indotta da farmaco o tossicità per il feto/neonatale durante la gravidanza ai dosaggi terapeutici raccomandati.

Lo sviluppo neonatale dipende dalla funzionalità tiroidea materna. La tiroxina è necessaria per lo sviluppo cerebrale del neonato. Ne consegue che il trattamento continuo con gli ormoni tiroidei deve essere mantenuto, soprattutto durante la gravidanza. Un aumento del dosaggio potrebbe rendersi necessario durante la gravidanza.

Allattamento

La levotiroxina è secreta nel latte materno durante l'allattamento; comunque le concentrazioni raggiunte al regime posologico raccomandato non sono sufficienti per causare lo sviluppo di ipertiroidismo o la soppressione della secrezione di TSH nel neonato. La levotiroxina può essere utilizzata durante l'allattamento.

Impiego come terapia di supporto con tireostatici

La levotiroxina non deve essere somministrata in associazione con farmaci tireostatici per il trattamento dell'ipertiroidismo durante la gravidanza e l'allattamento. La levotiroxina può rendere necessaria una dose più elevata di farmaco tireostatico.

Poiché i farmaci tireostatici attraversano la placenta con maggior facilità della levotiroxina, una terapia combinata potrebbe indurre ipotiroidismo nel feto. Pertanto solo i tireostatici devono essere utilizzati nel trattamento dell'ipertiroidismo durante la gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alla luce del fatto che la levotiroxina è identica all'ormone tiroideo naturale, non è previsto che TICHE influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con un utilizzo appropriato e il monitoraggio dei referti clinici e dei valori diagnostici di laboratorio, non si prevedono effetti indesiderati durante il trattamento con TICHE. In casi isolati, la dose potrebbe non essere tollerata, o il paziente potrebbe aver assunto una dose eccessiva. In questi casi, in particolare quando la dose è stata aumentata troppo rapidamente all'inizio del trattamento, possono manifestarsi sintomi analoghi a quelli osservati anche nell'ipertiroidismo, come tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, angina pectoris, cefalea, debolezza e crampi muscolari, vampate, febbre, vomito, disturbi mestruali, pseudotumor cerebri, tremore, irrequietezza, insonnia, iperidrosi, perdita di peso e diarrea.

In questi casi, la dose giornaliera deve essere ridotta o il farmaco sospeso per diversi giorni. Non appena l'effetto avverso regredisce,

è possibile riprendere il trattamento, con un attento regime posologico.

In caso di ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti di TICHE, possono manifestarsi reazioni cutanee e del tratto respiratorio.

4.9 Sovradosaggio

Un elevato valore di T3 è un indice di sovradosaggio più attendibile dei valori elevati di T4 o fT4.

In caso di sovradosaggio, compaiono sintomi indicativi di un marcato aumento dell'attività metabolica (vedere paragrafo 4.8). A seconda dell'entità del sovradosaggio, si raccomanda che il paziente interrompa l'assunzione delle capsule molli e venga sottoposto a un controllo.

I sintomi possono manifestarsi sotto forma di marcati effetti beta-adrenergici, come tachicardia, stati ansiosi, agitazione e ipercinesia. I sintomi possono essere ridotti da beta-bloccanti. Per dosaggi eccessivi, potrebbe essere utile la plasmaferesi.

In caso di sovradosaggio negli esseri umani (con intento suicida) dosi di 10 mg di levotiroxina sono stati tollerati senza complicazioni.

Sono stati segnalati casi di arresto cardiaco nei pazienti che hanno fatto uso improprio di levotiroxina nel corso di molti anni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni tiroidei

Codice ATC: H03A A01

La levotiroxina sintetica contenuta in TICHE ha la stessa azione dell'ormone tiroideo naturale prodotto principalmente dalla ghiandola tiroidea. Viene trasformata in T3 negli organi periferici e, come l'ormone naturale, esplica i suoi effetti caratteristici a livello dei recettori T3. L'organismo non è in grado di distinguere tra la levotiroxina endogena ed esogena.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La levotiroxina somministrata per via orale è quasi esclusivamente assorbita nel tratto superiore dell'intestino tenue. A seconda della natura della formulazione farmaceutica, viene assorbita fino a un massimo dell'80%. Il T_{max} è compreso tra 1 e 6 ore.

Una volta iniziata la terapia orale, gli effetti si manifestano dopo 3 – 5 giorni. La levotiroxina si lega fortemente alle proteine plasmatiche in misura del 99,97%. Considerato che non vengono a formarsi legami covalenti, vi è uno scambio continuo e molto rapido tra la frazione dell'ormone legato alle proteine e la frazione di ormone libera.

A causa del forte legame con le proteine, la levotiroxina non può essere rimossa dall'organismo mediante emodialisi o emoperfusione.

In media, l'emivita della levotiroxina è di circa 7 giorni. Nell'ipertiroidismo, è più breve (3 – 4 giorni), mentre nell'ipotiroidismo è più lunga (circa 9 – 10 giorni). Il volume di distribuzione è compreso tra 10 e 12 l. Un terzo della levotiroxina prodotta esternamente alla tiroide è presente nel fegato, e può essere scambiata rapidamente con la levotiroxina sierica. Gli ormoni tiroidei sono prevalentemente metabolizzati a livello epatico, renale, cerebrale e muscolare. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci. La clearance metabolica è di circa 1,2 l di plasma/die.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta:

La tossicità acuta della levotiroxina è molto bassa.

Tossicità cronica:

Sono stati condotti studi di tossicità cronica in numerose specie animali (ratto, cane). A dosi elevate, nei ratti sono stati osservati segni di epatopatia, un'aumentata incidenza di nefrosi spontanea e cambiamenti del peso degli organi.

Tossicità riproduttiva:

Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva negli animali.

Mutagenicità:

Non sono disponibili dati sul potenziale mutageno della levotiroxina. Tuttavia, fino ad oggi, non sono stati riportati casi sospetti o evidenze, che suggeriscano il coinvolgimento degli ormoni tiroidei nel danneggiamento della prole mediante l'alterazione del genoma.

Carcinogenicità:

Non sono stati condotti studi di tossicità cronica con levotiroxina negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina
Glicerolo
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/alluminio
Confezione: 30, 50 e 100 capsule molli

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- "13 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508010
- "13 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508022
- "13 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508034

- "25 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508046
- "25 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508059

- "25 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508061

- "50 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508073
- "50 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508085
- "50 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508097
- "75 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508109
- "75 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508111
- "75 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508123

- "88 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508135
- "88 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508147
- "88 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508150

- "100 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508162
- "100 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508174
- "100 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508186

- "112 microgrammi capsule molli"
30 Capsule In Blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508198
- "112 microgrammi capsule molli"
50 Capsule In Blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508200
- "112 microgrammi capsule molli"
100 Capsule In Blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508212

- "125 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508224
- "125 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508236
- "125 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508248

- "137 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508251
- "137 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508263

- "137 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508275
- "150 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508287
- "150 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508299
- "150 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508301
- "175 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508313
- "175 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508325
- "175 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508337
- "200 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508349
- "200 microgrammi capsule molli"
50 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508352
- "200 microgrammi capsule molli"
100 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
AIC n. 042508364
- "75 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,55
- "88 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,85
- "100 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,85
- "112 microgrammi capsule molli"
30 Capsule In Blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,85
- "125 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,85
- "137 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 8,25
- "150 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 8,25
- "175 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 8,25
- "200 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 8,25

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Maggio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2016

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

CONFEZIONI E CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

- "13 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,55
- "25 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,55
- "50 microgrammi capsule molli"
30 capsule in blister Pvc-Pctfe/Al
Classe C
Prezzo al pubblico € 7,55





**Ipotiroidismo?
Scoprite la terapia
che liquida il passato.**

Tirosint

**Terapia liquida dell'ipotiroidismo.¹
L'innovazione che migliora la qualità di vita,^{2,3} da IBSA.**



Deposito AIFA 07/07/2015

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

- TIROSINT 100 microgrammi/ml gocce orali, soluzione
- TIROSINT 25 microgrammi/1 ml soluzione orale
- TIROSINT 50 microgrammi/1 ml soluzione orale
- TIROSINT 75 microgrammi/1 ml soluzione orale
- TIROSINT 100 microgrammi/1 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- **TIROSINT 100 microgrammi/1 ml gocce orali, soluzione**
1 ml di soluzione (pari a 28 gocce) contiene:
 - principio attivo: levotiroxina sodica 100 microgrammi, pari a 97,24 microgrammi di levotiroxina;
 - eccipiente con effetto noto: etanolo 96%.(1 goccia di soluzione contiene 3.57 microgrammi di levotiroxina sodica).

- **TIROSINT 25 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Ogni contenitore monodose da 1 ml contiene:
 - principio attivo: levotiroxina sodica 25 microgrammi, pari a 24,31 microgrammi di levotiroxina;
 - eccipiente con effetto noto: etanolo 96%.

- **TIROSINT 50 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Ogni contenitore monodose da 1 ml contiene:
 - principio attivo: levotiroxina sodica 50 microgrammi, pari a 48,62 microgrammi di levotiroxina;
 - eccipiente con effetto noto: etanolo 96%.

- **TIROSINT 75 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Ogni contenitore monodose da 1 ml contiene:
 - principio attivo: levotiroxina sodica 75 microgrammi, pari a 72,96 microgrammi di levotiroxina;
 - eccipiente con effetto noto: etanolo 96%.

- **TIROSINT 100 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Ogni contenitore monodose da 1 ml contiene:
 - principio attivo: levotiroxina sodica 100 microgrammi, pari a 97,24 microgrammi di levotiroxina;
 - eccipiente con effetto noto: etanolo 96%.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati di ipotiroidismo di qualsiasi origine e natura: gozzo, profilassi di recidive dopo strumectomia, ipofunzione tiroidea, flogosi della tiroide, in corso di terapia con antitiroidei.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

È sempre consigliabile un accurato controllo del trattamento da parte del medico che adeguerà le dosi e la durata della terapia secondo le necessità del singolo paziente.

Nei pazienti anziani, in quelli affetti da malattia coronarica e nei pazienti nei quali l'ipotiroidismo sia presente da lungo tempo, il trattamento con ormone tiroideo deve essere iniziato con particolare cautela, ossia è necessario scegliere un dosaggio iniziale inferiore, aumentandolo lenta-

mente nel tempo ed effettuando frequenti dosaggi degli ormoni tiroidei.

Il numero di gocce di Tirosint gocce orali, soluzione necessario per ottenere i diversi dosaggi e il corrispondente valore in microgrammi di ciascun contenitore monodose di Tirosint soluzione orale sono riportati nella tabella seguente.

	Dose			
	25 mcg	50 mcg	75 mcg	100 mcg
TIROSINT gocce orali, soluzione	7 gocce	14 gocce	21 gocce	28 gocce
TIROSINT soluzione orale	1 contenitore monodose da 25 mcg	1 contenitore monodose da 50 mcg	1 contenitore monodose da 75 mcg	1 contenitore monodose da 100 mcg

Lo schema posologico orientativo è quello riportato di seguito:

Adulti

Gozzo

100-150 (200) microgrammi al giorno, pari a 28-42 (56) gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione.

Profilassi di recidive dopo strumectomia

100 microgrammi al giorno, pari a 28 gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione.

Flogosi tiroidea

100-150 microgrammi al giorno, pari a 28-42 gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione.

In corso di terapia con antitiroidei

sarà sufficiente la somministrazione di 50-100 microgrammi al giorno, pari a 14-28 gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione.

Ipfunzione tiroidea

50 microgrammi al giorno, pari a 14 gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione, come dose iniziale (per circa due settimane); la dose giornaliera sarà aumentata di 50 microgrammi al giorno ad intervalli di 14-15 giorni circa, fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 100-200 (300) microgrammi al giorno, pari a 28-56 (84) gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione (in media 2-2,5 microgrammi/Kg peso corporeo/die).

Popolazione pediatrica

La dose di mantenimento è generalmente da 100 a 150 microgrammi per m² di superficie corporea.

Per i neonati ed infanti con ipotiroidismo congenito, nei quali è importante una rapida terapia sostitutiva, il dosaggio iniziale raccomandato è da 10 a 15 microgrammi/Kg peso corporeo/die per i primi 3 mesi. Dopodiché, la dose dovrebbe essere aggiustata individualmente in base alla risposta clinica e alla determinazione dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei e del TSH.

Per i bambini con ipotiroidismo acquisito, il dosaggio iniziale raccomandato è di 12,5-50 microgrammi al giorno, pari a 7-14 gocce al giorno di Tirosint gocce orali, soluzione. La dose dovrebbe essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane in base alla risposta clinica e alla determinazione dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei e del TSH finché una

dose che assicuri una piena sostituzione sia stata raggiunta.

Per gli infanti l'intera dose giornaliera dovrebbe essere somministrata almeno 30 minuti prima del primo pasto del giorno.

Modo di somministrazione

Il dosaggio giornaliero deve essere assunto in un'unica somministrazione, al mattino, preferibilmente a digiuno.

TIROSINT Gocce orali, soluzione

Prima di somministrare il medicinale, testare il corretto funzionamento del contagocce prelevando la soluzione dal flacone e verificando l'erogazione in gocce. Per dosare correttamente il medicinale mantenere il contagocce in posizione verticale.

Le gocce dovranno essere dissolte in poca acqua.

TIROSINT Soluzione orale

Il contenuto di ciascun contenitore monodose deve essere assunto interamente con poca acqua e non deve essere frazionato in più somministrazioni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tireotossicosi.
- Insufficienza surrenalica non trattata.
- Insufficienza ipofisaria non trattata.

Non iniziare il trattamento con Tirosint nei casi di:

- Infarto miocardico acuto.
- Miocardite acuta.
- Pancardite.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il medicinale va usato con cautela e sotto stretto controllo medico nei pazienti con malattie cardiovascolari, quali infarto del miocardio, angina pectoris, miocardite, insufficienza cardiaca con tachicardia, ipertensione, insufficienza coronarica.

Prima di iniziare una terapia con ormoni tiroidei, o prima di eseguire un test di soppressione tiroidea, bisogna escludere o trattare le seguenti affezioni: arteriosclerosi, insufficienza ipofisaria o surrenale, autonomia della ghiandola tiroidea.

Bisogna evitare l'induzione di un ipertiroidismo anche lieve nei pazienti con insufficienza coronarica, scompenso cardiaco o tachiaritmie. Pertanto, in questi casi, è necessario un monitoraggio frequente dei livelli degli ormoni tiroidei.

Nei pazienti anziani e nei pazienti nei quali l'ipotiroidismo sia presente da lungo tempo, il trattamento con ormone tiroideo deve essere iniziato con particolare cautela, partendo da un dosaggio iniziale inferiore e procedendo a gradualità aggiustamenti della terapia (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

L'uso di farmaci aventi attività ormonale sulla tiroide per il trattamento dell'obesità è pericoloso poiché, alle dosi necessarie, può provocare reazioni secondarie anche di considerevole gravità.

Poiché in soggetti trattati con preparati tiroidei sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica, si raccomanda di ridurre il dosaggio o di sospendere il trattamento qualora, nel corso della terapia, comparissero febbre, debolezza mu-

scolare o anomalie dei test di laboratorio per la funzionalità epatica.

Pazienti affetti da panipopituitarismo o da altre cause predisponenti all'insufficienza surrenalica possono reagire sfavorevolmente alla levotiroxina: pertanto è consigliabile iniziare una terapia a base di corticosteroidi prima del trattamento con TIROSINT.

Nell'ipotiroidismo primitivo i soli livelli di TSH (misurati attraverso un metodo sensibile) devono essere utilizzati per monitorare la terapia.

La causa di un ipotiroidismo secondario deve essere stabilita prima della somministrazione della terapia sostitutiva e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia sostitutiva per un'insufficienza surrenale compensata.

Nei casi in cui si sospetta un'autonomia tiroidea, il medico dovrà valutare la necessità di eseguire il test TRH oppure una scintigrafia durante soppressione prima di instaurare la terapia.

Nelle donne in postmenopausa con ipotiroidismo ed un rischio elevato di osteoporosi bisogna evitare livelli sierici di levotiroxina al di sopra di quelli fisiologici; pertanto, la funzionalità tiroidea deve essere strettamente monitorata.

La frequenza dei controlli del TSH, durante la fase di regolazione della dose, dipende dalla situazione clinica, ma è generalmente raccomandata ad intervalli di 6-8 settimane fino a raggiungere i livelli desiderati.

In particolare, nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide che iniziano il trattamento in seguito a tiroidectomia ed eventuale terapia radioisotopica, si raccomanda il dosaggio del TSH a distanza di 2 mesi dall'inizio del trattamento per confermare l'avvenuta soppressione del TSH e visite di controllo dopo circa 6 e 12 mesi. Nei soggetti giudicati in remissione completa di malattia è consigliabile che il livello di soppressione del TSH venga adattato sulla base del giudizio medico.

Nei pazienti nei quali i livelli del TSH abbiano raggiunto il livello desiderato ed in coloro cui sia stato cambiato il medicinale a base di levotiroxina o il dosaggio, la concentrazione del TSH dovrebbe essere controllata dopo 8-12 settimane e la posologia adattata in accordo ai risultati ottenuti. Una volta raggiunta la dose di mantenimento, i controlli clinici e biochimici dovranno essere ripetuti ogni 6-12 mesi sulla base del giudizio medico.

Il medicinale va usato con cautela anche nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

TIROSINT contiene 28,8 vol% di etanolo (alcol etilico). 1 ml di soluzione contiene 243 mg di etanolo (alcol etilico), equivalenti a 5,8 ml di birra e a 2,4 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Insulina e ipoglicemizzanti orali: la levotiroxina può ridurre

l'azione ipoglicemizzante dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali. Pertanto, nei pazienti diabetici, in particolare all'inizio della terapia con ormoni tiroidei, si dovrà regolarmente monitorare la glicemia per evidenziare eventuali fenomeni di interazione e adattare quindi la posologia dei medicinali ipoglicemizzanti.

Derivati cumarinici: la levotiroxina può aumentare l'azione dei derivati cumarinici a causa della competizione per il legame con l'albumina plasmatica. In caso di trattamento concomitante è necessario monitorare regolarmente i fattori della coagulazione; eventualmente, il dosaggio dell'anticoagulante dovrà essere adattato.

Resine a scambio ionico: le resine a scambio ionico, come colestiramina e colestipolo, riducono l'assorbimento della levotiroxina; pertanto, la somministrazione di queste resine deve avvenire 4 – 5 ore dopo quella di TIROSINT.

Antiacidi a base di alluminio, sucralfato, medicinali a base di ferro o carbonato di calcio: questi farmaci riducono l'assorbimento della levotiroxina, diminuendone l'effetto. Pertanto l'assunzione di TIROSINT deve avvenire almeno quattro ore prima dell'assunzione di questi farmaci.

Salicilati, dicumarolo, furosemide, clofibrato, fenitoina: i salicilati, il dicumarolo, la furosemide ad alte dosi (250 mg), il clofibrato, la fenitoina ed altre sostanze possono spiazzare la levotiroxina sodica dal legame con le proteine plasmatiche, determinando, quindi, un'elevata frazione fT4.

Propiltiouracile, glucocorticoidi, beta-simpaticolitici: queste sostanze inibiscono la conversione periferica di T4 a T3.

Prodotti a base di soia: possono ridurre l'assorbimento intestinale della levotiroxina. Pertanto, soprattutto all'inizio e dopo l'interruzione di un'alimentazione ricca di soia, può essere necessario un adattamento del dosaggio di TIROSINT.

Induttori degli enzimi metabolizzanti: barbiturici, rifampicina, carbamazepina, fenitoina e altri induttori degli enzimi epatici possono aumentare la clearance epatica della levotiroxina.

Durante il trattamento con TIROSINT non va somministrata fenitoina (difenilidantoina) per via endovenosa.

Propranololo: la levotiroxina accelera il metabolismo del propranololo.

Estrogeni: il concomitante uso di contraccettivi estrogenici o di estrogeni per la terapia ormonale sostitutiva in postmenopausa può rendere necessario un aumento del dosaggio di levotiroxina.

Sertralina, cloroquina, proguanil: queste sostanze riducono l'efficacia della levotiroxina e aumentano il livello serico di TSH.

Amiodarone e i mezzi di contrasto a base di iodio: a causa dell'alto contenuto di iodio, questi farmaci possono provocare ipertiroidismo o ipotirioidismo. Particolare cautela deve essere osservata in caso di stroma con eventuale autonomia funzionale della tiroide.

Orlistat: in seguito alla concomitante somministrazione di orlistat e levotiroxina può manifestarsi ipotirioidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza la somministrazione del medicinale non andrebbe interrotta, tuttavia la sua somministrazione, come per altri farmaci somministrati in gravidanza, andrebbe effettuata solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

I dosaggi necessari possono anche aumentare durante la gravidanza.

L'esperienza ha mostrato che nell'uomo non c'è evidenza di teratogenicità indotta da farmaco e/o tossicità per il feto ai dosaggi terapeutici raccomandati. Dosi eccessivamente alte di levotiroxina durante la gravidanza possono avere un effetto negativo sullo sviluppo fetale e postnatale.

Durante la gravidanza, la levotiroxina non deve essere somministrata in associazione con farmaci per l'ipertiroidismo (farmaci antitiroidei), poiché l'aggiunta di levotiroxina può rendere necessaria una dose più elevata di farmaco antitiroideo (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Poiché i farmaci antitiroidei, contrariamente alla levotiroxina, possono attraversare la placenta in quantità sufficienti per esplicare effetti farmacologici, una terapia concomitante con levotiroxina che richieda un dosaggio superiore di farmaco antitiroideo potrebbe indurre ipotirioidismo nel feto. Conseguentemente, nell'ipertiroidismo in gravidanza i farmaci antitiroidei devono essere sempre somministrati in monoterapia.

Allattamento

Durante il periodo di allattamento la somministrazione del medicinale non andrebbe interrotta, tuttavia la sua somministrazione, come per altri farmaci somministrati durante l'allattamento, andrebbe effettuata solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

La levotiroxina è secreta nel latte materno durante l'allattamento ma le concentrazioni raggiunte alle dosi terapeutiche raccomandate non sono sufficienti a causare lo sviluppo di ipertiroidismo o la soppressione della secrezione di TSH nel neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare i veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a causa della possibile insorgenza di cefalea, si consiglia prudenza nella guida di veicoli o nello svolgimento di attività che richiedono particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Occasionalmente, specie all'inizio della terapia, o in caso di iperdosaggio, possono manifestarsi sintomi cardiaci (ad es. manifestazioni anginose, aritmie cardiache, palpitazioni) e crampi della muscolatura scheletrica. Sono state segnalate, inoltre, tachicardia, insonnia, diarrea, eccitabilità, cefalea, vampate di calore, debolezza muscolare, calo ponderale, febbre, vomito, alterazioni del ciclo mestruale, *ipertensione endocranica benigna*, tremore, irrequietezza e iperidrosi. In questi casi è consigliabile, su indicazione medica, la riduzione della posologia quotidiana o la sospensione del trattamento per alcuni giorni.

Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10000$), non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione MedDRA	Frequenza	Termine preferenziale
Disturbi psichiatrici	Non nota	Irrequietezza, agitazione, insonnia.
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Cefalea, ipertensione endocranica benigna, tremore
Patologie cardiache	Non nota	Tachicardia, palpitazioni, aritmia, angina pectoris
Patologie gastrointestinali	Non nota	Vomito, diarrea
Esami diagnostici	Non nota	Calo ponderale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Debolezza muscolare, spasmi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Vampata di calore, irregolarità mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Piressia

In caso di ipersensibilità possono verificarsi reazioni allergiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un aumento del livello di T3 è un indice più attendibile di sovradosaggio rispetto all'aumento dei livelli di T4 o FT4.

In caso di sovradosaggio e di intossicazione, si manifestano sintomi di metabolismo alterato da moderati a gravi (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). In questi casi è indicata l'interruzione dell'assunzione e una visita di controllo, in dipendenza dell'entità del sovradosaggio.

I casi di tentato suicidio con levotiroxina hanno evidenziato l'innocuità di assunzioni di dosaggi fino a 10 mg. A meno che non sia presente malattia coronarica, un sovradosaggio di levotiroxina non lascia prevedere compromissione delle funzioni vitali (respirazione e circolazione). Sono stati registrati singoli casi di arresto cardiaco improvviso in pazienti che abusavano di levotiroxina da anni.

In caso di sovradosaggio acuto, l'assorbimento gastrointestinale può essere ridotto somministrando carbone vegetale. Il trattamento in genere è sintomatico e di supporto.

In caso di gravi effetti beta-simpatomimetici come tachicardia, paura, agitazione e ipercinesie, i sintomi possono essere ridotti mediante l'assunzione di beta-bloccanti. I ti-

reostatici non sono indicati in quanto la tiroide è già completamente a riposo.

In caso di dosaggi estremamente elevati (tentativo di suicidio) può essere utile la plasmateresi.

Un sovradosaggio di levotiroxina richiede un periodo di controllo prolungato. A causa della graduale trasformazione della levotiroxina in liotironina, i sintomi possono perdurare fino a 6 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni tiroidei, codice ATC: H03AA01.

La levotiroxina è un ormone prodotto fisiologicamente dalla tiroide. L'attività ormonale della tiroide viene esplicitata dai derivati aminoacidici iodati della tironina, cioè la levotiroxina (T4) e la triiodotironina (T3), presenti nella glicoproteina tireoglobulina. Gli ormoni tiroidei determinano un aumento del consumo di ossigeno, del metabolismo dei carboidrati, grassi e proteine, promuovono la crescita e la differenziazione dell'organismo immaturo, inibiscono la secrezione della tireotropina ipofisaria. Sia la triiodotironina che la levotiroxina correggono le alterazioni dell'ipotiroidismo e pertanto è oggi universalmente diffusa la pratica terapeutica di somministrare le molecole ormonali esogene. Esse offrono i vantaggi di una più diretta proporzionalità posologica, in rapporto alle effettive esigenze metaboliche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La levotiroxina viene rapidamente assorbita in modo incompleto nel tratto superiore dell'intestino tenue. Il suo legame con le proteine plasmatiche è quasi completo: la quota libera è di 0,05%. Il $t_{1/2}$ è di circa 190 ore, con un lieve incremento nell'ipotiroidismo e con una modesta riduzione

nell'ipertiroidismo. La levotiroxina viene metabolizzata per oltre l'80% mediante deiodinazione nei tessuti periferici. Una quota è metabolizzata nel fegato mediante coniugazione con glucuronidi e solfati ed escreta nella bile. Una piccola quantità viene escreta immodificata. Gli ormoni tiroidei superano con difficoltà la barriera placentare e solo in minima quantità vengono escreti nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono informazioni, derivanti da dati preclinici, di rilevante importanza per il medico che non siano già state riportate nelle sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo 96%, glicerolo 85%.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

- **TIROSINT Gocce orali, soluzione:** 2 anni. Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 1 mese.
- **TIROSINT Soluzione orale:** 18 mesi. Il periodo di validità del medicinale dopo apertura della busta di alluminio è di 15 giorni. Il medicinale nel contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura: l'eventuale soluzione residua deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale a temperatura non superiore a + 25°C. TIROSINT Soluzione orale: conservare il medicinale all'interno della busta di alluminio ben chiusa

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- **TIROSINT Gocce orali, soluzione**
Flacone in vetro ambrato, sigillato con tappo in polipropilene e guarnizione in polietilene a contatto con il prodotto. Il tappo viene rimosso dopo la prima apertura ed al suo posto è avvitato il sistema composto da: capsula in polipropilene con guarnizione in polietilene/pompetta in gomma/contagocce in vetro.
- **TIROSINT 25 microgrammi/1 ml Soluzione orale**
Contenitore monodose di polietilene a bassa densità identificato da etichetta di colore arancio. Strip da 5 contenitori monodose confezionati in una busta in PET/Alu/PE accoppiato.
- **TIROSINT 50 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Contenitore monodose di polietilene a bassa densità identificato da etichetta di colore bianco. Strip da 5 contenitori monodose confezionati in una busta in PET/Alu/PE accoppiato.
- **TIROSINT 75 microgrammi/1 ml soluzione orale**
Contenitore monodose di polietilene a bassa densità identificato da etichetta di colore viola. Strip da 5 contenitori monodose confezionati in una busta in PET/Alu/PE accoppiato.

- TIROSINT 100 microgrammi/1 ml soluzione orale

Contenitore monodose di polietilene a bassa densità identificato da etichetta di colore giallo. Strip da 5 contenitori monodose confezionati in una busta in PET/Alu/PE accoppiato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia Srl, via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- TIROSINT 100 microgrammi /ml gocce orali, soluzione flacone 20 ml AIC 034368062
- TIROSINT 25 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml AIC 034368074
- TIROSINT 50 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml AIC 034368086
- TIROSINT 75 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml AIC 034368098
- TIROSINT 100 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml AIC 034368100

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Dicembre 1999

Data del rinnovo più recente: 06 Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29/09/2015

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

CONFEZIONI E CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

- "25 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml - Classe A Prezzo al pubblico € 4.13
- "50 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml - Classe A Prezzo al pubblico € 7.45
- "75 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml - Classe A Prezzo al pubblico € 9.93
- "100 microgrammi/1 ml soluzione orale 30 contenitori monodose da 1 ml - Classe A Prezzo al pubblico € 9.93
- "100 microgrammi /ml gocce orali, soluzione" flacone 20 ml - Classe A Prezzo al pubblico € 9,93



LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare *3 autori, et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicfcrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: aprile 2017.

Non-commercial use only