

# Ipotiroidismo subclinico: dalla teoria alla pratica

CHIARA LOCATELLI, MARCO BENZA, MAURO POCECCO

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

*L'ipotiroidismo asintomatico è una condizione poco conosciuta dai pediatri, ma assolutamente non rara. Un problema di conoscenza e di gestione.*

L'ipotiroidismo subclinico (IS) è definito da un'alterazione biochimica, caratterizzata da un aumento dei valori dell'ormone tireotropo (per la maggior parte dei laboratori TSH > 5 mU/l) in presenza di normali livelli serici di FT4 e in assenza di segni clinici manifesti di insufficienza tiroidea<sup>1,2</sup>.

Nell'adulto la prevalenza descritta è del 4-10%, con predominanza nel sesso femminile e progressivo incremento con l'età<sup>3</sup>. Nel bambino l'IS è molto più raro, ma l'esatta prevalenza non è nota<sup>4</sup>.

## LE CAUSE

L'IS può rappresentare la fase iniziale di un ipotiroidismo conclamato ed è pertanto ovvio come alla base delle due forme vi possano essere le stesse cause, sia nell'adulto sia nel bambino (tiroidite di Hashimoto, carenza e subcarenza iodica e irradiazione della tiroide) ed è altrettanto ovvio come in assenza di una definizione diagnostica immediata e certa del quadro biochimico si debba perlomeno programmare un periodo di follow-up per verificarne l'evoluzione. Ma, restando sul pratico, in ordine di probabilità, le ipotesi più frequenti da verificare sono le seguenti: la tiroidite autoimmune di Hashimoto, caratterizzata dalla positività degli anticorpi anti-tireoperossida-

## SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM: FROM THEORY TO PRACTICE

(Medico e Bambino 2005;24:165-168)

### Key words

Subclinical hypothyroidism, Management, Therapy

### Summary

Subclinical hypothyroidism is a biochemical state characterized by an elevated serum TSH level with concomitant normal FT4 value. While in adults it frequently progresses to clinically evident hypothyroidism, in children it may be a benign and remitting process. L-thyroxine therapy should therefore be recommended only in selected conditions, considering the potential risks of treatment.

si (TPOAb) e un po' meno frequentemente dalla positività degli anticorpi anti-tireoglobulinici; l'errore di laboratorio, legato ai limiti intrinseci alla metodica radioimmunologica, va sempre considerato insieme alla possibile interferenza nella determinazione del TSH da parte di sostanze presenti nel sangue, sia farmacologiche sia non<sup>5,6</sup>. A questo riguardo va sempre richiesto al laboratorista di eliminare con specifici reagenti l'interferenza data dalla presenza di anticorpi eterofili, responsabili di un TSH falsamente aumentato. L'IS può inoltre essere secondario a mutazioni germinali del gene che codifica per il recettore del TSH (TSHR)<sup>7</sup>. Si tratta di condizioni meno rare di quanto si ritenesse un tempo e che appena ora si vanno delineando. Comprendono un ampio spettro di alterazioni a livello clinico, biochimico e morfologico, legate al diverso grado di

compromissione della funzione del TSHR. Sono presenti, infatti, sia forme di resistenza totale che parziale al recettore<sup>8</sup>. Le prime sono legate a una condizione di omozigosi o di doppia eterozigosi, si associano a disgenesia o ipoplasia tiroidea e si manifestano generalmente alla nascita con un franco ipotiroidismo. Diversamente le seconde sono caratterizzate dalla presenza di una tiroide di morfologia e dimensioni normali, da adeguati livelli serici di FT3 e FT4 e da valori di TSH "borderline" o modestamente aumentati<sup>9</sup>. Alcuni di questi casi vengono individuati durante lo screening neonatale, per la presenza di un TSH persistentemente elevato, mentre in altri casi la diagnosi avviene più tardivamente. È ragionevole sospettare tale condizione di fronte al dato anamnestico di una ipertireotropinemia persistente neonatale in assenza di autoanticorpi ed

## Problemi non correnti

eventualmente in presenza di una familiarità per disfunzioni tiroidee. La precisa definizione del difetto riposa sull'analisi genetica, oggi disponibile solo presso pochi laboratori.

Alcuni studi<sup>10,11</sup> hanno inoltre dimostrato come l'IS nella prima infanzia possa costituire l'esito di una ipertireotropinemia transitoria neonatale, condizione ritenuta benigna, transitoria e secondaria al passaggio transplacentare di autoanticorpi materni, deficit o eccesso materno di iodio, esposizione del feto a farmaci antitiroidei e insufficiente sintesi ormonale da parte della tiroide. In realtà, secondo alcuni Autori, il transitorio aumento del TSH in epoca neonatale può rappresentare una vera entità clinica associata a lieve disfunzione tiroidea, che può persistere o ripresentarsi durante la prima infanzia. Uno studio<sup>10</sup>, condotto su 56 bambini, di età compresa tra i 16 e i 44 mesi, con un'ipertireotropinemia alla nascita, non confermata ai successivi controlli, ha evidenziato la presenza in 23 soggetti di valori di TSH moderatamente aumentati (5-12 mU/l), comunque significativamente maggiori rispetto ai controlli (e cioè i soggetti che non avevano un'ipertireotropinemia neonatale). Di questi il 70% ha presentato una risposta esagerata del TSH al TRH test. Si è riscontrata inoltre una maggiore prevalenza di anticorpi anti-tiroide nei casi rispetto ai controlli (25% vs 1,5%) e una presenza più elevata di anomalie morfologiche a carico della tiroide e mutazioni del gene del TSHR.

In conclusione, sembra che l'ipertireotropinemia transitoria di per sé sia un fattore di rischio per lo sviluppo di IS durante l'infanzia.

### LA STORIA NATURALE

Nell'adulto il rischio di evoluzione dell'IS verso un ipotiroidismo conclamato è molto elevato, interessando il 5% dei soggetti con IS ogni anno. Il rischio aumenta al 20% in caso di positività degli autoanticorpi anti-tiroide o di valori di TSH superiori a 20 mU/l. Un trattamento con levotiroxina intrapreso tempestivamente non pare però essere in grado di arrestare questa evoluzione.

### La storia naturale in età pediatrica

Sono scarsissimi i dati relativi alla storia naturale dell'IS in età pediatrica. L'IS sembra comunque avere una prognosi sostanzialmente migliore, ovvero vi è un più frequente ritorno allo stato eutiroideo. L'apparente mancata o lentissima progressione della tiroidite autoimmune sembra correlata ai livelli fluttuanti degli autoanticorpi anti-tiroide, che determinano a volte un danno ghiandolare, con conseguente aumento del TSH, mentre altre volte permettono una sostanziale rigenerazione ghiandolare<sup>12,13</sup>.

### MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'IS, come già riportato, si associa generalmente a una completa assenza di manifestazioni cliniche.

Ciò nonostante deve essere valorizzata l'eventuale presenza di segni o sintomi classicamente associati a insufficienza tiroidea, quali astenia, crampi muscolari, secchezza della cute, intolleranza al freddo, stipsi, apatia, disturbi della memoria, dell'attenzione e dell'umore.

In un ampio studio epidemiologico<sup>14</sup>, condotto su pazienti adulti, si rileva che questi disturbi vengono lamentati dal 12,1% degli eutiroidei, dal 16,6% degli ipotiroidei e dal 13,7% dei soggetti con IS, suggerendo una possibile relazione inversa tra livelli di TSH e sintomatologia clinica.

Il trattamento sostitutivo migliora i sintomi solo nei soggetti con TSH superiore a 10 mU/l, mentre quelli con valori tra 5 e 10 mU/l, che costituiscono la maggioranza dei soggetti con IS, sembrano non trarne alcun beneficio.

### ACCERTAMENTI PER DEFINIRE LA DIAGNOSI

*Dosaggio serico del TSH e del FT4:* in almeno due o più occasioni a distanza e meglio se in laboratori separati o comunque con metodiche differenti, capaci di minimizzare gli eventuali errori legati alla presenza di sostanze interferenti.

*Ricerca degli autoanticorpi anti-tiroide:* sono predittivi di un'insufficienza tiroidea<sup>15,16</sup>, e quindi il loro riscontro ad alto titolo sug-

gerisce di instaurare comunque una terapia sostitutiva.

*Ecografia:* è necessaria per definire sia le dimensioni della ghiandola sia le caratteristiche del parenchima. Se l'aumento di volume della tiroide è modesto, non costituisce un criterio universalmente accettato per intraprendere una terapia, che deve invece essere considerata per gozzi di dimensioni importanti.

### QUANDO TRATTARE

La necessità di un trattamento nell'IS è tuttora oggetto di dibattito. Studi clinici randomizzati a riguardo sono pochi e non hanno per ora dimostrato una chiara evidenza di un effetto benefico della terapia sostitutiva. In letteratura c'è in ogni modo unanimità nel ritenere che un trattamento sostitutivo vada comunque intrapreso in presenza di un TSH superiore a 10, rilevato in diverse misurazioni, specie se associato ad autoanticorpi anti-tiroide ad alto titolo. È inoltre raccomandato nelle donne in gravidanza anche senza sostanziale elevazione del TSH e solo in presenza di livelli di FT4 un po' sotto il range alto della norma. Va inoltre considerato in caso di disfunzione ovulatoria, infertilità, dislipidemia severa, gozzo TSH-dipendente, sintomatologia correlata a un'insufficienza tiroidea e in presenza di familiarità per patologia tiroidea<sup>17-20</sup>. Le indicazioni sono meno definite quando il livello del TSH si trova in quella zona grigia compresa tra 5 e 10 mU/l.

### QUALI I MOTIVI PER NON TRATTARE

- Non esistono studi che dimostrino che la terapia influisca sulla storia naturale dell'IS.
- La terapia sostitutiva implica periodici controlli clinici e laboratoristici, che sono spesso una fonte di ansia per la famiglia e un disagio per il bambino.
- Il rischio maggiore legato al trattamento è quello di indurre un ipertiroidismo anche solo subclinico e oscillante, ma evidenziato da un'eccessiva soppressione dell'ipofisi con conseguente riduzione dei li-

velli di TSH al di sotto della normalità<sup>13</sup>. A tale proposito nell'adulto è dimostrato che l'ipertiroidismo subclinico determina una riduzione della densità minerale ossea<sup>21</sup> e alterazioni della funzionalità cardiaca<sup>22,23</sup>. È bene considerare soprattutto la prima di queste due complicanze in età pediatrica, quando un trattamento sostitutivo ingiustificato e protratto può compromettere il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea.

- Sembra che la terapia sostitutiva possa causare disturbi cognitivi, anche se generalmente lievi, quali riduzione delle prestazioni scolastiche, difficoltà nell'apprendimento, alterazioni dell'umore, pur in assenza di una soppressione del TSH<sup>24</sup>. Si tratta, peraltro, di segnalazioni non recenti, che non hanno trovato consistenti conferme successive.

#### QUALI I MOTIVI PER TRATTARE

- Un'ipofunzionalità tiroidea, sia pur lieve e transitoria, può influire negativamente sulla maturazione del sistema nervoso centrale e sullo sviluppo psicomotorio. Può, inoltre, essere associata a sintomi aspecifici (astenia, depressione, deficit della memoria e dell'attenzione), rallentamento della crescita, alterazioni della funzionalità cardiaca, ipercolesterolemia e aterosclerosi. La letteratura a riguardo non è univoca<sup>25-31</sup>.
- Queste condizioni possono essere migliorate o prevenute dalla terapia sostitutiva. Anche qui i dati della letteratura non sono univoci<sup>25-31</sup>.

#### COMPORTEMENTO PRATICO

È opportuno essere sempre prudenti e ricontrattare il dato di laboratorio più volte e, se possibile, in diversi laboratori.

Vi è un consenso unanime nel suggerire una terapia sostitutiva quando il TSH è maggiore di 10 mU/l. Il comportamento deve essere più articolato quando ci troviamo in quella zona gri-

gia, caratterizzata da livelli di TSH compresi tra 5 e 10 mU/l (*Figura 1*).

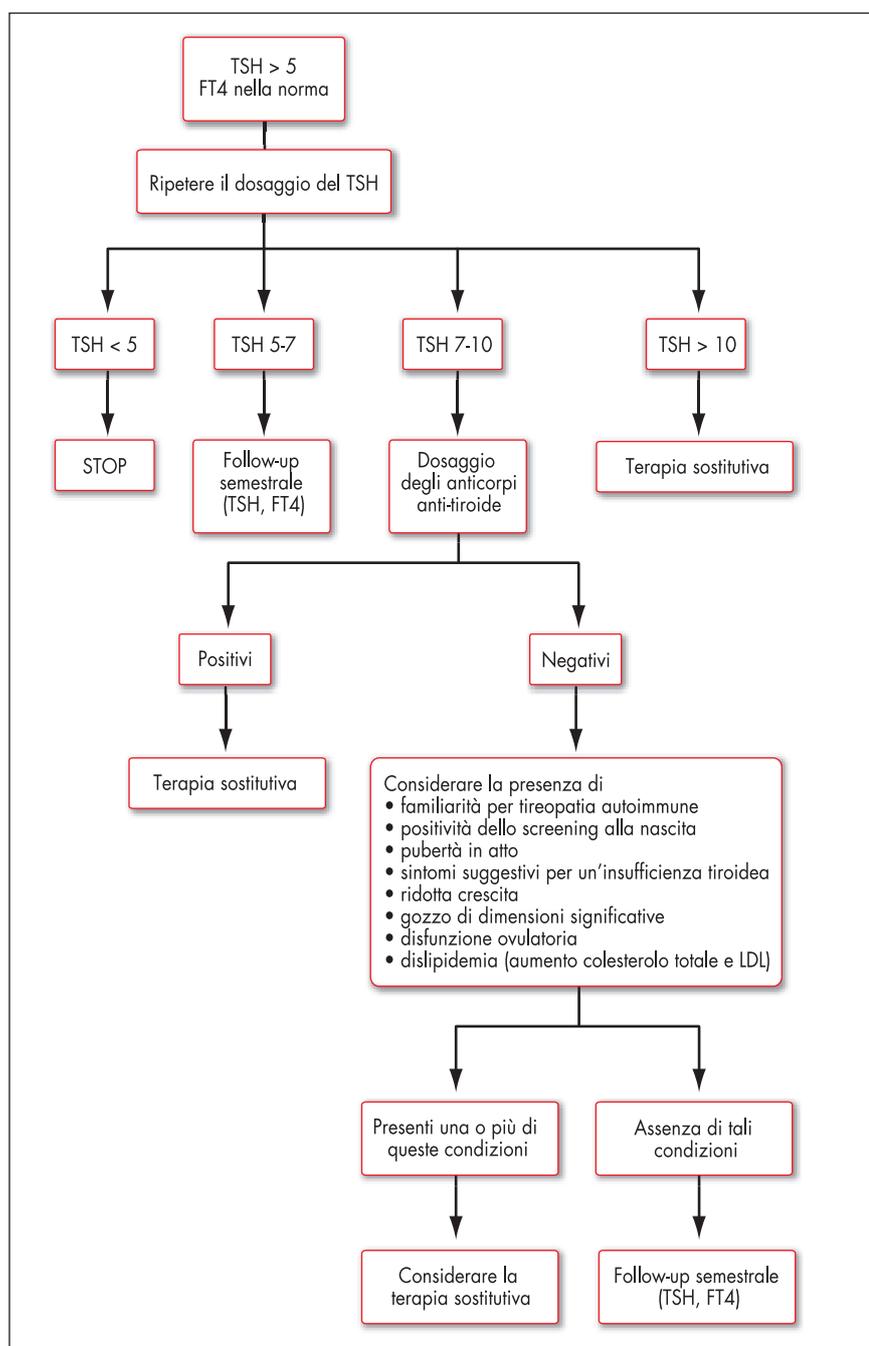
#### COME TRATTARE

La diagnosi di IS è occasionale e usualmente interessa il bambino della seconda infanzia. In tal caso è opportu-

no non iniziare mai con dosi superiori a 1 mcg/kg di L-tiroxina, molto più basse di quelle raccomandate nel lattante con ipotiroidismo di qualsiasi forma.

#### In gravidanza

È noto che una disfunzione tiroidea materna, anche se lieve, può determinare un alterato sviluppo neurologico



**Figura 1.** Algoritmo relativo al trattamento dell'ipotiroidismo subclinico in età pediatrica.

## Problemi non correnti

del feto, soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza, quando quest'ultimo non è ancora in grado di produrre autonomamente gli ormoni tiroidei<sup>32</sup>. A tale proposito l'*American Association of Clinical Endocrinologists* ha formulato linee guida che prevedono l'esecuzione di uno screening precoce della funzionalità tiroidea a tutte le gravide, soprattutto in presenza di malattie autoimmuni, familiarità per patologie tiroidee o autoimmuni e di sintomi suggestivi per ipotiroidismo<sup>33</sup>, e la pronta istituzione di una terapia ormonale sostitutiva in caso di aumento, anche solo lieve, del TSH, soprattutto se confermato da successive determinazioni.

Di utile integrazione il Seminario disponibile sulle pagine elettroniche: "Lipotiroidismo dalla nascita in poi" ([www.medicobambino.com](http://www.medicobambino.com)).

### Indirizzo per corrispondenza:

Mauro Pocecco

e-mail: [mpacecco@ausl-cesena.emr.it](mailto:mpacecco@ausl-cesena.emr.it)

### Bibliografia

1. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(4):260-5.
2. Fatourechi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:413-7.
3. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999;22(9):693-7.
4. Alemzadeh R, Friedman S, Fort P, et al. Is there compensated hypothyroidism in infancy? *Pediatrics* 1992; 90(2):207-11.
5. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4591-9.
6. McDermott MT, Ridgway C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4585-90.
7. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. Germline mutations of receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2549-55.
8. Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest* 2003;26(8):770-9.
9. Park SM, Clifton-Bligh RJ, Betts P, et al. Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizyosity for inactivating mutations of

### MESSAGGI CHIAVE

- L'ipotiroidismo subclinico (valori di T3/T4 normali, valori di TSH>5) è una condizione non rara nell'adulto (4-10%), molto meno frequente (ma mancano precise rilevazioni) nel bambino.
- Può essere dovuto a una tiroidite incipiente oppure a varianti ipo-efficienti dei recettori per il TSH.
- Si associa con una certa frequenza alla ipertireotropinemia neonatale, la più comune condizione di falso-positivo allo screening neonatale.
- Può essere del tutto asintomatica oppure presentare dei sintomi poco specifici, crampi, stanchezza, disturbi dell'attenzione e dell'umore.
- In genere non richiede trattamento, se non nelle forme sintomatiche e/o con valori di TSH>10 mU/l.

the TSH receptor. *Clin Endocrinol* 2004; 60(2):220-7.

10. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3209-14.
11. Daliva AL, Linder B, Di Martino-Nardi J, et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136: 53-6.
12. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-7.
13. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, et al. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:177-84.
14. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
15. Lock RJ, Marden NA, Kemp HJ, et al. Subclinical hypothyroidism: a comparison of strategies to achieve adherence to treatment guidelines. *Ann Clin Biochem* 2004;41:197-200.
16. 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(7):3221-6.
17. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician* 1998;57(4):776-80.
18. Benediktsson R. Management of the unexpected result: compensated hypothyroidism. *Postgrad Med J* 1998;74(878):729-32.
19. Cooper DS, Halpern R, Wood LC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
20. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
21. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750-8.
22. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996;11:744-9.
23. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:334-8.
24. Rovet JF, Daneman D, Bailey JD. Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism. *J Pediatr* 1993;122(4):543-9.
25. Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, et al. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990;27: 110-3.
26. Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, et al. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994;4:S18.
27. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6:155-60.
28. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
29. Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):725-30.
30. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa 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(5):2099-106.
31. Meier C, Roth CB, Huber G, et al. Clinical and metabolic effects of thyroxine replacement in patients with mild thyroid failure: results from a double-blind placebo-controlled study. Proceedings of the 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, Canada, 2000:2372-3.
32. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3975-87.
33. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5(6):367-8.