

TSH ELEVATO NEI BAMBINI (IPOTIROIDISMO SUBCLINICO). QUANDO PREOCCUPARSI?

L'ipotiroidismo è una condizione clinica caratterizzata da TSH elevato rispetto agli intervalli di riferimento e da concentrazioni di *tiroxina-libera* (FT4) basso. L'ipotiroidismo subclinico, invece, si caratterizza per TSH elevato e concentrazioni di FT4 nella norma. Solitamente, è asintomatico. Talvolta può manifestarsi con segni e sintomi dell'ipotiroidismo, sebbene in forma più sfumata. In età pediatrica, la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico nel bambino è circa del 2%. Si tratta, pertanto, di un disturbo non infrequente nei pazienti pediatrici e sul cui approccio non vi è accordo soprattutto perché gli studi sull'argomento sono pochi.

Le principali linee guida internazionali non consigliano il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico nel bambino in età pediatrica anche se il trattamento del bambino con TSH elevato è argomento di discussione.

STORIA NATURALE DELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Nell'adulto il rischio di progressione dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato, è ben noto ed è compreso tra il 5 e il 20% dei casi. In generale, comunque, sembra essere un evento abbastanza comune che dipende dal valore del TSH, degli anticorpi anti-tiroide e dal grado di ipoecogenicità della ghiandola all'esame ecografico. Studi effettuati nell'adulto hanno dimostrato che lasciare un adulto in ipotiroidismo subclinico aumenta il rischio di coronaropatia e di altre malattie cardiovascolari, di depressione, di dislipidemia e di alterazioni della prolattina, oltre ad avere un'influenza negativa sulla funzione coagulativa. Quindi vi sono pochi dubbi sulla necessità di un trattamento dell'ipotiroidismo subclinico nell'adulto. Meno certezze vi sono invece in età pediatrica, sia sulla storia naturale dell'ipotiroidismo subclinico nel bambino e quindi sull'opportunità di un trattamento. Inoltre, sono meno numerosi gli studi che hanno valutato la somministrazione di levotiroxina (L-T4) nei giovani con ipotiroidismo subclinico. Per tali ragioni, non è sempre facile valutare necessità, efficacia ed effetti potenziali di una terapia sostitutiva in bambini e adolescenti con ipotiroidismo subclinico, anche considerando che non è trascurabile il rischio di un over-treatment (trattamento quando non strettamente necessario).

COSA DICONO GLI STUDI

Nel complesso, dai pochi studi effettuati su giovani con ipotiroidismo subclinico emerge che, se seguiti nel tempo, la maggior parte di questi rimane in una condizione di ipotiroidismo subclinico (percentuale da

59 al 100 %), una discreta parte addirittura normalizza i valori della funzione tiroidea (dal 22 al 41%), e solo una minima parte evolve in ipotiroidismo conclamato (0-12.5%). Più di uno studio ha evidenziato che la possibilità di evoluzione in ipotiroidismo conclamato è veramente molto bassa nei pazienti pediatrici con ipotiroidismo subclinico. In generale, la presenza di gozzo (tiroide ingrossata), di elevato titolo anticorpale (tiroidite cronica) o di TSH, o di un loro progressivo incremento nel tempo sono predittivi di sviluppo di ipotiroidismo conclamato. Altri studi hanno evidenziato che in ragazzi con ipotiroidismo subclinico non trattati con la terapia ma solo seguiti nel tempo, non si sono osservate alterazioni nel loro sviluppo staturale o nel loro peso. Altri studi, inoltre, hanno evidenziato, che questi ragazzi con ipotiroidismo subclinico non solo raggiungono regolarmente la loro altezza definitiva secondo il proprio target genetico ma hanno anche uno sviluppo puberale in età assolutamente normale, indipendentemente dall'evoluzione della loro funzione tiroidea. In conclusione, nei giovani con ipotiroidismo subclinico non si sono mai riscontrate problematiche in termini di altezza, BMI, età di sviluppo puberale e nelle funzioni cognitive nonostante i valori di TSH persistentemente elevati. Ciò è verosimilmente spiegato dal fatto che gli ormoni tiroidei, fisiologicamente coinvolti nella crescita e nello sviluppo neurocognitivo, in questi soggetti funzionano correttamente, indipendentemente dai valori persistentemente elevati di TSH. Infine va ricordato che l'ipotiroidismo subclinico è spesso associato alla condizione di obesità o sovrappeso ed un calo ponderale spesso contribuisce anche ad una normalizzazione del TSH.

QUANDO E' UTILE LA TERAPIA CON LEVOTIROXINA

Solo pochi studi condotti su giovani con ipotiroidismo subclinico e con bassa statura o affetti da diabete tipo 1 hanno evidenziato un miglioramento della velocità di crescita dopo l'introduzione della terapia. In generale, invece, gli studi non hanno mostrato effetti della terapia sull'altezza definitiva e sul BMI. In sostanza non vi è alcuna evidenza certa sugli effetti benefici del trattamento con levotiroxina sulla crescita a causa di dati insufficienti. La terapia con levotiroxina, inoltre, non sembra migliorare le funzioni cognitive dei bambini con ipotiroidismo subclinico, e non determina un miglioramento nei deficit di attenzione. Ciò che sembra apprezzarsi, invece, e solo in alcuni casi, è una lieve riduzione del volume tiroideo. In ogni modo, va detto che non si sono mai osservate complicanze in seguito alla somministrazione di dosi sostitutive di L-T4. Nel complesso, gli studi sembrano evidenziare che l'ipotiroidismo subclinico nel bambino e negli adolescenti è spesso un fenomeno transitorio, con un basso rischio di evoluzione verso l'ipotiroidismo conclamato (0 - 29%). Infatti, la maggior parte dei

pazienti ritorna eutiroideo o rimane in ipotiroidismo subclinico, talvolta con TSH solo lievemente aumentato. Nessuno studio ha segnalato segni clinici di ipertiroidismo da over-treatment.

COME VALUTARE I RISCHI

La presenza di gozzo, di TSH elevato o di elevato titolo anticorpale (tiroidite cronica), possono indicare un maggior rischio di sviluppo di ipotiroidismo, assieme al genere femminile ed alla eventuale compresenza di celiachia, anche se non sempre vi è accordo unanime.

CONCLUSIONI

In età pediatrica l'ipotiroidismo subclinico è spesso un fenomeno autolimitante. In considerazione del basso tasso di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato, il trattamento è indicato solo in presenza di segni clinici o sintomi di compromissione della funzione tiroidea, di gozzo o di TSH superiore a 10 mIU/l. La terapia può essere utile quando l'ipotiroidismo subclinico nel bambino è associato a bassa statura o a velocità di crescita ridotta. La terapia sostitutiva con LT₄, invece, non è giustificata nei bambini con ipotiroidismo subclinico ma con anticorpi antitiroidei negativi, con TSH inferiore a 10 mIU/l o senza gozzo. Ciò sia per il basso rischio di sviluppare un ipotiroidismo manifesto sia perché questi soggetti potrebbero rappresentare quel 2.5% di individui sani i cui valori di TSH sono sopra il 97° percentile.

Per approfondire (in lingua inglese):

- ✚ Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P & Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2001 14 177-184.
- ✚ Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S & Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2003 45 534-537.
- ✚ Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association* 2004 291 228-238.
- ✚ Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S & Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics* 2006 149 827-832.
- ✚ Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K & Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006 16 289-293.
- ✚ Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B & Ivarsson SA. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with

chronic autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 1729-1734.

- ✚ Biondi B & Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008 29 76-131.
- ✚ Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M & Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008 122 670-674.
- ✚ Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A & De Luca F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *European Journal of Endocrinology* 2009 160 417-421.
- ✚ Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M & Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 1678-1682.
- ✚ Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Journal of the American Medical Association* 2010 304 1365-1374.
- ✚ Cooper DS & Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012, 379 1142-1154. (doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- ✚ Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, Bona G. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012 10;168(1):R1-R1124.