

LA SINDROME DA BASSA T3

La **Sindrome da bassa T3** (low T3 syndrome) detta anche *Euthyroid sick syndrome* o *Non Thyroidal illness syndrome*.

È una sindrome caratterizzata da una serie di modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, del metabolismo e del trasporto degli ormoni tiroidei che si verifica in numerose malattie extratiroidee sia acute che croniche e la cui gravità correla con la durata e la gravità delle stesse più che con la natura specifica delle singole patologie.

La “**low T3 syndrome**” può riscontrarsi con una frequenza che va dal 2 al 70% in corso di: infezioni e sepsi, condizioni di digiuno prolungato, situazioni di stress chirurgico come dopo intervento di by pass aorto coronarico, anestesia generale, malattie psichiatriche, scompensi metabolici, neoplasie maligne, patologie infiltrative, cardiovascolari, gastrointestinali, polmonari, farmaci, periodo fetale etc.); è molto più frequente nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Si contraddistingue per un quadro ormonale caratterizzato da ridotti livelli di TT3/FT3, aumento dei valori di rT3 (reverse T3) e, nei soggetti gravemente compromessi, da riduzione della TT4/FT4.

Il TSH sierico è di solito normale o inappropriatamente basso, nonostante i ridotti livelli di TT3.

La sindrome da bassa T3, dal punto di vista teleonomico, rappresenta, di solito ma non sempre, una condizione “adattativa” di ipotiroidismo durante svariate malattie acute e croniche e nelle condizioni di digiuno prolungato, volta a limitare il consumo energetico, la perdita di massa muscolare, riducendo le proprietà eccito-cataboliche degli ormoni tiroidei.

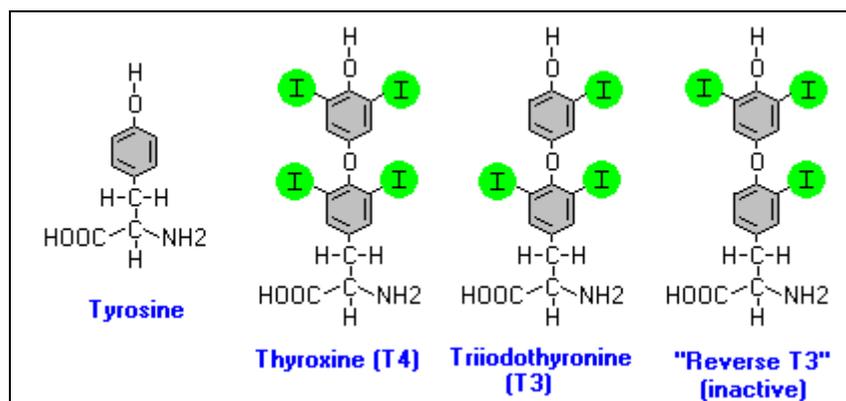
Tale condizione di **ipometabolismo** e conseguente “**risparmio energetico**” in risposta a malattie extratiroidee è, di solito, transitoria e reversibile con la guarigione della malattia di base.

In realtà la sindrome da bassa T3 fa parte di una più ampia ed articolata risposta neuro-endocrino-immunologica e metabolica in corso di malattie e condizioni fisiopatologiche le più disparate che comportano una rimodulazione di tutti gli assi ipotalamo ipofisi –ghiandolari con attivazione della risposta surrenalica, aumento del rilascio di glucagone, prolattina, GH e catecolamine, inibizione della funzione gonadica, diminuzione della leptina sierica (nel digiuno) con diminuzione del TRH, e alterazione dei meccanismi di rilascio e sensibilità all'insulina.

Tutto ciò finalizzato a fronteggiare una situazione di stress ed al mantenimento dell'omeostasi ed integrità organica e tissutale.

Ciononostante, in caso di malattie gravi e prolungate può verificarsi che la sindrome da bassa T3 e l'insieme delle altre risposte endocrine adattative, contribuiscano al peggioramento delle condizioni cliniche generali ed all'aumento della prognosi sfavorevole con aumento delle probabilità di decesso.





La sindrome da bassa T3 ha un ruolo clinico-valutativo e prognostico non indifferente se si considera che il riscontro di valori ridotti di TT3 ed aumento della rT3 riflettono la gravità della patologia in atto. Più in particolare è stato dimostrato che i valori di TT3 correlano in maniera inversamente proporzionale con l'estensione dell'infarto

miocardico, con i valori di HbA1c (emoglobina glicata) nei diabetici scompensati, con i valori di creatininemia nell'insufficienza renale etc. Di contro la rT3 (reverse T3) correla in maniera direttamente proporzionale con la mortalità post infarto del miocardio. Anche i valori di FT3 si riducono in corso di svariate patologie, ma in maniera minore, per il diminuito legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto.

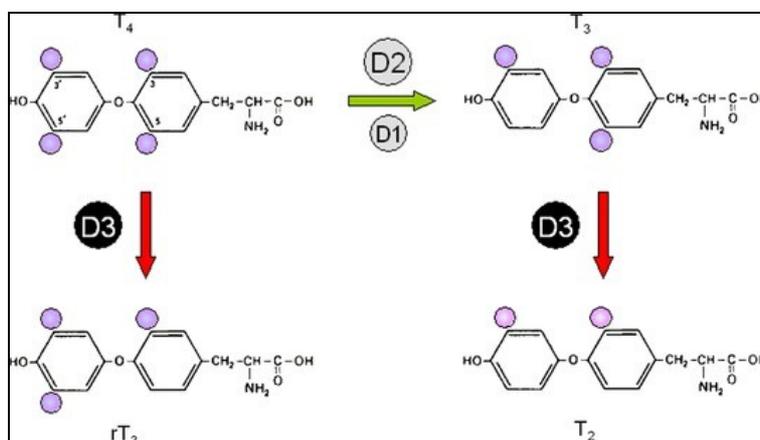
Diversi sono i **meccanismi fisiopatologici alla base della "low-T3 syndrome"**:

1. Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario: infatti citochine proinfiammatorie come l'Interleuchina 1 e 6, il TNF-alfa e l'IFN-beta agirebbero sui nuclei paraventricolari dell'ipotalamo, riducendo la produzione di TRH.
A livello ipotalamico vi è una ridotta espressione del gene che codifica per il TRH e ciò suggerisce che alla base della ridotta secrezione di TSH vi è una ridotta produzione di TRH e quindi un verosimile ipotiroidismo "centrale".
Anche il digiuno porta ad un abbassamento della T3 con abbassamento del "set point" dell'asse ipotalamo-ipofisario. La leptina svolge un'azione significativa tra i mediatori cerebrali e neuroendocrini che concorrono a questo fenomeno.
2. I livelli sierici di TT3 sono molto ridotti sia per la diminuita produzione sia per aumento della degradazione; i valori di Free T3 sono ridotti ma in misura minore.
3. I valori di reverseT3 sono invece aumentati sia per aumento della sua produzione che per una diminuita clearance.
4. I valori di FT4 sono invece normali nei pazienti con gravità delle patologie extratiroidee lievi-moderate. L'FT4 si trova anch'essa bassa nelle condizioni di severa gravità delle patologie in atto.
5. Riduzione delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei legata alla condizione della fase acuta: TBG, transtiretina (prealbumina) ed albumina. Dopo un by-pass chirurgico, i livelli di TBG possono abbassarsi del 60% in 12 ore e questo può essere responsabile della diminuzione della concentrazione di T4 e T3.
6. Inibizione del legame con le proteine di trasporto e della captazione dell'ormone da parte delle cellule. Spesso, nelle malattie acute, il fegato produce una forma di TBG desialilata,

con minor affinità per gli ormoni tiroidei; inoltre, alcuni inibitori del legame con le proteine di trasporto stesse sarebbero associati alla presenza di acidi grassi non esterificati (NEFA) presenti in pazienti critici. Tutto ciò concorre ulteriormente ad abbassare la concentrazione degli ormoni totali.

- Inibizione del trasporto di membrana degli ormoni tiroidei. Tale trasporto richiede energia e la presenza di specifiche proteine che fungono da recettore. Nonostante queste ultime appaiano “sovra-esprese” in pazienti malati, si registra un minor passaggio di ormoni tiroidei all’interno delle cellule. La causa di ciò sarebbe da ascrivere ad inibitori del trasporto come bilirubina, NEFA, acido ippurico e furanoico, spesso aumentati in pazienti critici o alla deplezione di ATP concomitante a molte malattie.
- I livelli e gli effetti degli ormoni tiroidei in molti organi bersaglio sono ridotti per la diminuita captazione cellulare (ridotto ATP intracellulare e presenza di sostanze inibenti) e per la ridotta espressione dei recettori cellulari per gli ormoni tiroidei.

- Riduzione dell’attività deiodinasica: tre tipi di deiodinasi (D1, D2, D3) sono responsabili della trasformazione della T4 in T3, trasformazione che per l’80% avviene a livello dei tessuti periferici. Le citochine, prodotte nella fase acuta, riducono le quantità di mRNA deputato alla sintesi delle deiodinasi D1 (epato-renale) e D2 (del muscolo scheletrico), mentre attivano la deiodinasi D3 che, a livello muscolare ed epatico, porta alla produzione di rT3. Oltre a ciò, la D1 è selenio-dipendente e nei malati critici si ha particolare riduzione di questo oligoelemento (anche se le evidenze sull’importanza di questo fenomeno sono deboli).



- Diminuzione del picco notturno del TSH per diminuzione del TRH, aumento della cortisolemia e diminuzione della leptina sierica (nel digiuno).

In campo cardiologico, una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro è stata documentata nei pazienti con ipotiroidismo franco e subclinico.

In uno studio è stato evidenziato come anche pazienti con sindrome da bassa T3 presentino anomalie del riempimento ventricolare, come prolungamento dell’IVRT ed inversione del rapporto E/A, suggestive di alterato rilasciamento e minore compliance del ventricolo sinistro; l’entità di tali alterazioni aumenta parallelamente alla riduzione dei livelli sierici di FT3.



Questi risultati sono in accordo con quelli di un precedente studio, che aveva mostrato una correlazione inversa tra i valori di FT3 e la concentrazione di NT-proBNP in pazienti senza

conclamata patologia cardiaca, supportando l'ipotesi che la sindrome da bassa T3 rappresenti una condizione di iniziale ipotiroidismo a livello tissutale piuttosto che un meccanismo di adattamento dell'organismo al fine di ridurre il consumo di energia.

I normali livelli di fT3 sono infatti essenziali per il mantenimento del fenotipo fisiologico dei cardiomiociti. In un modello umano in vitro Forini ed al hanno dimostrato che la riduzione di T3 ha effetti dannosi sulla morfologia e l'istologia miocardica, portando ad anomalie strutturali e funzionali che sono simili a quelle osservate nello scompenso cardiaco. Inoltre, è stato dimostrato che gli ormoni tiroidei sono in grado di regolare la sintesi della matrice extracellulare. In particolare, è stato evidenziato che la somministrazione di T3 è in grado di prevenire la fibrosi miocardica e regolare la biosintesi di collagene di tipo I. È anche noto che una ridotta produzione degli ormoni tiroidei è associata ad importanti alterazioni del flusso ematico coronarico dovuto ad una rarefazione nelle arteriole miocardiche e a perdita di miociti ischemici. Alla luce di queste evidenze sperimentali, si può quindi avanzare l'ipotesi che l'incrementata incidenza di bassa portata cardiocircolatoria postoperatoria e di morte che noi osserviamo nei pazienti con basso T3 e almeno in parte dovuta alle alterazioni molecolari e strutturali del miocardio, correlate alla ridotta disponibilità di fT3.

Questa conclusione è inoltre supportata da numerosi studi clinici. I pazienti con scompenso cardiaco e bassa T3 hanno un indice cardiaco più basso, una più alta pressione telediastolica del ventricolo sinistro ed un maggiore danno funzionale valutato dal picco di VO₂ paragonato con pazienti con un normale profilo tiroideo. Inoltre c'è una convincente evidenza che uno status di bassa T3 è associato ad una ridotta sopravvivenza nei pazienti cardiopatici. Infatti, in una serie di 573 pazienti con patologia cardiaca, la mortalità globale ad un anno era quasi 5 volte maggiore nei pazienti con bassi livelli di T3 al ricovero². Più recentemente Iervasi e coll. hanno dimostrato che, in una coorte di 3121 pazienti cardiopatici, la presenza di una disfunzione tiroidea minima (sindrome da bassa T3 o ipotiroidismo subclinico) era associata con una incrementata mortalità a lungo termine. Il risultato del nostro studio è quindi in linea con queste precedenti osservazioni e rappresenta la prima dimostrazione del fatto che la sindrome da bassa T3 ha un impatto negativo sugli *outcomes* della chirurgia cardiaca.

Nell'infarto del miocardio i valori della TT3 diminuiscono rapidamente con un *nadir* dopo 1-3 giorni dall'infarto a discapito dell'aumento della rT3. Inoltre è stato dimostrato che i valori di TT3 correlano in maniera inversamente proporzionale con l'estensione dell'infarto stesso.

Successivamente, dopo 4-6 giorni dall'IMA si ha un modesto aumento del TSH seguito da un lieve aumento della TT4.

Queste modificazioni correlano con la gravità del quadro clinico e sono più marcate negli infarti complicati.

In campo nefrologico, in particolare nelle nefropatie croniche, si osserva frequentemente una riduzione della TT3 con normali o valori lievemente ridotti di fT3. La TT4 è di solito normale.

L'fT4 è spesso aumentata durante l'emodialisi per azione dell'eparina utilizzata durante la procedura che inibisce il legame della T4 alla TBG.

L'inibizione della 5' desiodasi può variare dal 20 al 40%. Però, contrariamente a quanto si verifica nelle epatopatie, le nefropatie non si associano ad aumento della rT3 perché la clearance metabolica della rT3 è normale e non diminuita come negli epatopazienti.

Nella sindrome nefrosica vi è la perdita più o meno rilevante della TBG con le urine. Da ciò ne deriva una riduzione dei valori di TT3 e della TT4 ma con normalità delle loro frazioni libere fT4 ed fT3.

In campo epatologico è risaputo che il fegato svolge un ruolo fondamentale nella monodesiodazione della T4 e nella sintesi delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei.

Pertanto ne deriva che nelle epatopatie croniche ma anche nelle epatiti virali acute possono riscontrarsi alterazioni, anche rilevanti, delle prove di funzionalità tiroidea.

In soggetti con **epatopatia alcolica** la TT4 e FT4 sono normali, la TT3 è ridotta nel 50-90% dei casi, la FT3 di solito è normale ma vi è un aumento della rT3.

La conversione periferica da T4 a T3, in base a studi di cinetica, è ridotta nel 50% dei casi.

Il TSH può essere lievemente aumentato come indice di un certo grado di ipotiroidismo non confermato però dai test dinamici di stimolo del TSH con TRH.

La TT3 in questi pazienti è stata utilizzata come parametro prognostico in quanto la mortalità è risultata particolarmente elevata se la TT3 è < di 40 ng/dl.

Nelle **epatiti virali acute**, invece, si è riscontrata una elevazione della TT4 senza sostanziali modificazioni della TT3 e della rT3. Ciò sembra dovuto all'aumento delle concentrazioni della TBG per liberazione massiva in conseguenza del danno epatocellulare.

Anche nelle epatiti croniche in fase di attività, per un meccanismo analogo, la TT4 e la TT3 possono riscontrarsi aumentate.

In campo Psichiatrico, alterazioni della funzione tiroidea possono riscontrarsi sia per l'impiego di farmaci che possono interferire con le prove di funzionalità tiroidea, ma spesso, le malattie psichiatriche possono costituire la prima manifestazione di una malattia tiroidea.

In estrema sintesi, nelle malattie psichiatriche in fase acuta (schizofrenia, disturbi affettivi maggiori), all'ingresso in reparto ospedaliero, è di frequente rilevabile un aumento della TT4, della FT4 e, più raramente, della TT3.

Nelle sindromi depressive invece è più facile riscontrare l'attenuazione della risposta tireotropinica al TRH.

In campo infettivologico, in corso di infezione da HIV asintomatica o manifesta, senza però infezioni opportunistiche o disepatismo, si riscontrano livelli di TT3 e TT4 normali, con FT4 nella norma o lievemente ridotti.

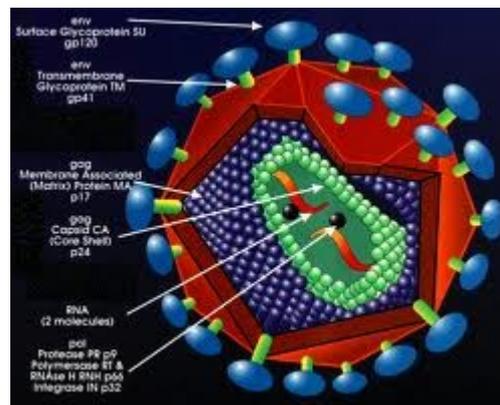
La TBG può riscontrarsi aumentata, in alcuni casi, e ciò correla in maniera inversamente proporzionale con la percentuale delle cellule CD4.

Anche il TSH può essere lievemente aumentato con meccanismo sconosciuto.

Tuttavia nei pazienti HIV + vi è una prevalenza di ipotiroidismo sub-clinico aumentata, soprattutto in quelli trattati con farmaci antiretrovirali.

Nei soggetti con AIDS complicato da infezioni opportunistiche non è infrequente riscontrare una sindrome da bassa T3 con quadro ormonale tipico dei pazienti affetti da gravi malattie extratiroidee.

In campo chirurgico, tutti gli interventi si associano ad una riduzione della TT3 e dell'FT3 con valori normali di TT4 ed FT4 ed aumento della rT3. I valori di TSH sia basali che dopo stimolo possono essere normali o diminuiti. Queste alterazioni si manifestano subito, a distanza di poche ore dall'intervento chirurgico con regressione nell'arco di una settimana.



DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

In campo neoplastico, nei tumori metastatizzati non tiroidei si può riscontrare diminuzione della TT3 e della TT4. Nei soggetti trapiantati di midollo osseo vi è una riduzione della TT3, della FT4 e del TSH sia basale che dopo stimolo.

In campo nutrizionale, in caso di digiuno prolungato, malnutrizione e comunque in condizioni di restrizione dell'apporto calorico vi è una riduzione della TT3, un aumento della rT3 con valori di TT4 non modificati. Inoltre i livelli di TSH basale ma soprattutto quelli notturni si riducono ma non in maniera così eclatante da comportare una riduzione della sintesi di T4.

La riduzione della TT3 indotta dal digiuno prolungato, comporta una riduzione del metabolismo basale di almeno il 10% e ciò rappresenta un sistema di adattamento che si è evoluto nel corso dei secoli, nei confronti dei periodi di carestia e carenza alimentare.

Studi sperimentali avallano tale ipotesi dimostrando come la somministrazione di T3 negli stati di digiuno aumentano l'escrezione di nitrogeno, spia di incrementato catabolismo proteico e danno muscolare.

Nel diabete mellito 1 tipo vi può essere riduzione della TT3 e, in caso di scompenso severo anche della TT4 ed aumento della rT3 con riduzione della risposta del TSH al test di stimolo con TRH.

Nell'obesità invece, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, i parametri di funzionalità tiroidea sono tutti normali con l'eccezione di un possibile lieve aumento della TBG.

