

- DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:1215-46.
3. Sutton R, Perrins EJ. Neurological manifestations of the sick sinus syndrome. In: Busse EW, ed. Cerebral Manifestations of Episodic Cardiac Dysrhythmias. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979:174-81.
 4. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, et al. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:125-30.
 5. Almquist A, Gornick CC, Benson DW Jr, et al. Carotid sinus hypersensitivity: evaluation of the vasodepressor component. *Circulation.* 1985;67:927-36.
 6. Sra JS, Anderson AJ, Sheikh SH, et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med.* 1991;114:1013-9.
 7. Kaplan BM, Langendorf R, LevM, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). *Am J Cardiol.* 1973;26:497-508.
 8. Sutton R, Kenny R-A. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE.* 1986;9:1110-4.
 9. van Mechelen R, Segers A, Hagemeyer F. Serial electrophysiologic studies after single chamber atrial pacemaker implantation in patients with symptomatic sinus node dysfunction. *Eur Heart J.* 1984;5:628-36.
 10. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace.* 2000;2:66-76.
 11. Wellens HJJ, Lau C-P, Luderitz B, et al. For the METRIX Investigators. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation.* 1998;98:1651-6.
 12. Ausubel K, Furman S. The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med.* 1985;103:420-9.
 13. Hilgard J, Ezri MD, Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on 24 hour Holler recordings. *Am J Cardiol.* 1985;55:1005-8.
 14. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, "Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities". *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1-62.

Hipertiroidia subclinică – între teorie și aplicație practică

*D. Harea, A. Vîrtosu, Z. Alexa, Z. Anestiadi

Department of Endocrinology, Republican Clinical Hospital
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205538. E-mail: dima_hg@yahoo.com

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Subclinical hyperthyroidism – between theory and practice

Subclinical hyperthyroidism is defined as persistently low or undetectable serum TSH and normal thyroid hormones (FT4, FT3). The need to keep updated information about subclinical hyperthyroidism is conditioned by the increase of the incidence of this disease. This nosologic condition needs to be analyzed in the long term regarding its implications and risks (especially cardiovascular), subclinical thyroid dysfunction having often an asymptomatic evolution. The necessity of a therapeutic approach to subclinical hyperthyroidism represents a difficult aspect of hyperthyroidism.

Key words: subclinical hyperthyroidism, thyroid dysfunction, TSH.

Субклинический гипертиреоз – между теорией и практикой

Субклинический гипертиреоз определяется как устойчиво низкий или неопределяемый уровень тиреотропного гормона при нормальных уровнях свободных фракций Т4 и Т3. Увеличение частоты этого заболевания обуславливает необходимость обновления информации о субклиническом гипертиреозе. Это заболевание должно быть проанализировано с точки зрения долгосрочных последствий и рисков (особенно сердечно-сосудистой системы). Субклинические дисфункции щитовидной железы часто протекают бессимптомно. Трудным аспектом является необходимость лечения субклинического гипертиреоза.

Ключевые слова: субклинический гипертиреоз, дисфункция щитовидной железы, тиреотропный гормон.

Introducere

Progresele medicinei moderne și a tehnologiei de ultimă oră în domeniul dozărilor hormonale au condiționat entități nosologice a căror definiție este pur biologică, iar consecințele clinice încă insuficient dovedite. Metodele actuale de determinare permit identificarea nivelurilor minime, suprasate de TSH (< 0,01 mU/l), delimitând hipertiroidia subclinică ca patologie autonomă. Această condiție nosologică trebuie analizată prin prisma consecințelor și riscurilor pe termen lung (în special, cardiovasculare), disfuncțiile tiroidiene subclinice având o evoluție frecvent asimptomatică.

Necesitatea revenirii și aducerii la zi a informațiilor referitoare

re la hipertiroidia subclinică este susținută de observarea creșterii incidenței acestei afecțiuni.

Hipertiroidia subclinică este definită prin nivel scăzut sau nedetectabil persistent (care se menține în timp) al TSH și concentrației serice normale ale FT4 și FT3 [7]. Până în prezent nu există recomandări consensuale referitor la valoarea limită inferioară a nivelului TSH. Cel mai frecvent prag inferior de referință utilizat este de 0,4 mU/l [3], deși unele ghiduri actuale pornesc de la o valoare minimă de referință de 0,5 mU/l [4].

Se recomandă ca, în cazul detectării hipertiroidiei subclinice, să se reevalueze FT3, FT4, TSH peste o perioadă de timp, cuprinsă între 2 și 6 luni, pentru a demonstra persistența TSH-lui

scăzut, pentru a exclude un fenomen tranzitor și, de asemenea, pentru a aprecia dacă hipertiroidia subclinică nu a progresat spre hipertiroidia manifestă cu majorarea FT3 și FT4 [3, 4]. Ultimul ghid al AACE recomandă repetarea TSH peste 3 sau 6 luni [4]. Pe când alți autori recomandă repetarea FT3, FT4, TSH după 2 până la 4 luni [3]. Există posibilitatea ca TSH cu valoare sub limita normală (mai ales > 0,05 mU/l) să revină la normal spontan.

În prezența unui TSH redus, izolat (cu hormoni tiroidieni în limite normale) se impune excluderea afecțiunilor extra-tiroidiene, care ar putea cauza frenarea TSH și anume:

- afecțiuni generale (așa-numitul „sick euthyroid syndrome” cauzat de infarct miocardic, infecții grave, insuficiență hepatică și renală);
- afecțiuni psihiatrice;
- tratament acut cu Dopamină, glucocorticoizi, analogi de somatostatina, anticonvulsivante;
- hipotiroidia centrală (FT4 este scăzut);
- sarcina (în special în primul trimestru) [3, 6].

Diagnosticul diferențial al hipertiroidiei subclinice cu un TSH scăzut tranzitor, izolat, determinat de aceste tulburări non-tiroidiene este absolut necesar pentru a nu admite inițierea unui tratament antitiroidian inutil.

De asemenea, se va exclude și fenomenul „iod-Basedow” sau hipertiroidia declanșată de supraîncărcarea cu iod (substanțe de contrast, Amiodarona) [6].

Prevalența hipertiroidiei subclinice este în strânsă relație cu pragul de referință al TSH, dar și cu populația evaluată (vârsta, regiunea geografică). Afectează 1 – 2% din populația cu vârsta de până la 50 de ani, cu o creștere a prevalenței până la 5 – 6% după vârsta de 80 de ani, cu predominare netă la femei [1].

Etiologia hipertiroidiei subclinice este identică cu cea a hipertiroidiei manifeste, distingând cauze endogene (boala Basedow, adenomul tireotoxic, gușa multinodulară toxică) și exogene (terapia cu Levotiroxină). În practica medicală este de reținut hipertiroidia subclinică exogenă, determinată de supradozarea levotiroxinei, care poate fi voluntară (prin tratament frenator) sau, mai frecvent, involuntară în relație cu necompliance la tratament sau cu dificultățile de titrare a dozei.

Repercusiunea clinică a hipertiroidiei subclinice se referă la influența asupra calității vieții, efectele cardiovasculare și efectele osoase. Numeroase studii sunt dedicate cercetării modificărilor psihosomatice, nefiind descrise semne clinice caracteristice pentru această afecțiune. Hipertiroidia subclinică, de obicei, are evoluție asimptomatică sau atipică la vârstnici. Relația hipertiroidiei subclinice – demență nu a fost elucidată definitiv, prin urmare nu se poate afirma eficiența tratamentului antitiroidian pentru ameliorarea tulburărilor cognitive [1].

Impactul cardiovascular, însă, nu este deloc neglijabil, principală complicație a hipertiroidiei subclinice fiind fibrilația atrială, în special, la persoanele de peste 60 de ani. Au fost descrise modificările cardiovasculare, induse de hipertiroidia subclinică, existența cărora nu poate fi contestată, dar semnificația și utilitatea lor clinică în explicarea și precizarea riscului de fibrilație atrială nu este clară. Astfel, hipertiroidia subclinică se asociază cu creșterea frecvenței cardiace, accentuarea funcției sistolice și efectul incert pe funcția diastolică [1]. Riscul cardiovascular global rămâne a fi studiat.

Riscul de evoluție spre hipertiroidie manifestă este nesemnificativ [3]. Acest risc depinde, probabil, de diverși factori ca gra-

dul de scădere a TSH, cauza hipertiroidiei subclinice, regiunea geografică în contextul aportului de iod.

Nu există dovezi clare despre riscul osteoporozei în hipertiroidia subclinică. În ceea ce privește osteoporoza la femeile în perioada de menopauză, hipertiroidia subclinică nu este decât unul din factorii de risc pentru osteoporoză și foarte rar reprezintă o indicație terapeutică. [1].

Aspectul dificil în abordarea hipertiroidiei subclinice este necesitatea terapeutică. Este oare necesar tratamentul unei modificări biologice hormonale asociate cu risc de complicații potențial grave (fibrilația atrială) cert demonstrată, dar dificil de cuantificat la un pacient frecvent asimptomatic, tratament care în plus asociază și un risc important de hipotiroidie definitivă, care este benignă, dar care necesită tratament de substituție pe viață?! Beneficiul terapiei hipertiroidiei subclinice, în ceea ce privește prevenirea apariției fibrilației atriale, nu este cert demonstrat. În prezent este în curs de desfășurare un studiu francez (ClinicalTrials.gov number NCT00213720), care are drept obiectiv aprecierea eficacității terapiei hipertiroidiei subclinice asupra prevenirii apariției fibrilației atriale.

În lipsa unui consensus unanim, se propun unele recomandări, de care se va ține cont la decizia inițierii terapiei sau a tacticii expectative [7, 1, 5].

Factorii ce impun terapia hipertiroidiei subclinice sunt:

- vârsta;
- fibrilația atrială paroxistică sau permanentă;
- toate formele de cardiopatie care riscă să se decompenseze prin hipertiroidie subclinică;
- semne de autonomie la scintigrafie;
- osteoporoza sau factorii de risc pentru osteoporoză (cu atenție la femeile în perioada de menopauză);
- gradul de scădere a TSH.

Acest criteriu este discutabil deoarece dovezile științifice sunt limitate în acest sens. Totuși, mulți autori estimează că riscul de fibrilație atrială este mai ridicat la un TSH sub 0,1 mU/l, comparativ cu valoarea moderat scăzută între 0,1 și 0,4 mU/l [3]. Unele recomandări propun distincția supresiei complete a TSH (cu TSH supresat, adică nedetectabil, < 0,1 mU/l) de frenajul parțial al TSH (nivel scăzut, dar detectabil, între 0,1 și 0,4 mU/l) [7, 2, 5]. Nu toți cercetătorii acceptă această clasificare, considerând-o nejustificată pentru decizia terapeutică, deoarece s-a demonstrat apariția fibrilației atriale chiar și la niveluri ale TSH de 0,4 mU/l [3].

Factorii care impun supravegherea pacientului, fără tratament:

- vârsta tânără (din două motive: istoria naturală a hipertiroidiei subclinice este insuficient studiată; riscul de complicații cardiace sub vârsta de 50 de ani este neînsemnat);
- absența captării sau o captare omogenă la scintigrafie [3].

Prezența manifestărilor clinice de tireotxicoză poate să argumenteze, în unele cazuri, necesitatea tratamentului, ținând cont de faptul că aceste simptome sunt nespecifice și este foarte dificilă stabilirea unei relații între simptomatologie și disfuncția tiroidiană frustră. Unii autori recomandă în aceste cazuri (în special la tineri) un test terapeutic cu administrarea pe o perioadă de câteva săptămâni de antitiroidene de sinteză [3].

Recomandările ultimului ghid AACE pentru managementul tireotxicozei, cuprinse în tabelul 1, susțin: în cazul TSH < 0,1 mU/l persistent (repetat la 3-6 luni), tratamentul se va recomanda la toate persoanele ≥ 65 de ani și la femeile în postmenopauză,

care nu administrează estrogeni sau bifosfonați, la pacienții cu factori de risc cardiovasculari, boli cardiace sau osteoporoză și la persoanele cu manifestări de hipertiroidie. Dacă, însă, TSH este la limita de jos a valorilor normale, dar $\geq 0,1$ mU/l, tratamentul se va indica la subiecții ≥ 65 de ani și la cei cu boli cardiace sau manifestări de hipertiroidie [4].

Tabelul 1

Decizia terapeutică în funcție de TSH, vârstă și condiții clinice

Factor	TSH < 0,1 mU/l	TSH 0,1 – 0,5 mU/l
Vârsta > 65 de ani	da	se va considera terapia
Vârsta < 65 de ani cu comorbidități:		
Boli cardiace	da	se va considera terapia
Osteoporoză	da	nu
Menopauză	se va considera terapia	se va considera terapia
Simptome de hipertiroidie	da	se va considera terapia
Vârsta < 65 de ani, asimptomatic	se va considera terapia	nu

Limita de vârstă la care se va lua în considerație terapia, în alte publicații este de 60 de ani [6] (tab. 1).

În cazul pacienților tineri sau la cei cu TSH fluctuant sau $> 0,1$ mU/l și fără antecedente cardiace sau osteoporoză, tactica va fi de supraveghere, cu evaluare hormonală a funcției tiroidiene, desigur după excluderea zonelor funcționale autonome scintigrafic [6].

Modalitățile terapeutice depind de etiologia afecțiunii tiroidiene, care a determinat hipertiroidia subclinică și urmează principiile de tratament al hipertiroidiei manifeste.

Observații proprii: cu scopul aprecierii frecvenței hipertiroidiei subclinice la persoanele fără patologie tiroidiană, s-a efectuat analiza retrospectivă a rezultatelor obținute prin dozarea TSH la pacienții internați în Clinica Endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada 2008-2010. Persoanele evaluate nu prezentau semne și simptome de hipertiroidie și nu aveau istoric personal pentru patologie tiroidiană.

În total, au fost supuse analizei 254 de cazuri. Vârsta medie a acestora a constituit $46,55 \pm 12,18$ ani (minim 21 și maxim 66

de ani). S-a constatat la 15 (6%) paciente hipertiroidie subclinică (cu TSH $0,24 \pm 0,02$ mU/l). De asemenea, s-a remarcat numărul mare de pacienți (24 sau 9,4%) cu titru pozitiv înalt al antiTPO ($544,5 \pm 36,41$ mUI/l) și nivel seric al TSH normal, dintre care o pacientă era însărcinată. În prezența unui număr reprezentativ de cazuri cu hipertiroidie subclinică, se impune un algoritm de management în funcție de criteriile enumerate. De asemenea, este necesară excluderea factorilor, stărilor patologice asociate, care ar putea influența valoarea TSH seric și aprecierea în dinamică a funcției tiroidiene.

Concluzii

1. Diagnosticul hipertiroidiei subclinice necesită confirmare, cu repetarea și obținerea unui TSH suprimat persistent și izolat (cu hormoni tiroidieni în limite normale).
2. În prezența unui TSH scăzut sub limita normală de referință în absența modificărilor morfologice (ecografice, scintigrafice), cu hormoni tiroidieni normali și markeri autoimuni tiroidieni negativi, se vor exclude afecțiunile extratiroidiene sau fenomenul „iod-basedow”, pentru a evita tratamentul unor tulburări funcționale tranzitorii tiroidiene.
3. Decizia terapeutică sau tactica expectativă depinde de vârsta pacientului, prezența afecțiunilor asociate, în special cardiace și mai puțin de gradul de supresie a TSH.

Bibliografie

1. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*. 2008;29:76-131.
2. Donangelo I, Braunstein GD. Update on Subclinical Hyperthyroidism. *American Academy of Family Physicians*. 2011;83(8):933-938.
3. Goichot B, Luca F. Dysthyroïdies infracliniques. *Presse Med*. 2011;40(12):1132-1140.
4. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Endocrine practice*. 2011;17(3).
5. Mitchell AL, Pearce S. How should we treat patients with low serum thyreotropin concentrations? *Clin. Endocrinol*. 2010;72:292-296.
6. Orgiazzi J, Wémeau JL. Dysfonctions thyroïdiennes subcliniques: de la théorie à la pratique. *Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques*. 2009;38:41-45.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-238.

