

## Considerazioni sull'utilizzo della terapia tiroxinica in contesti non ordinari

ROSA MARIA PARAGLIOLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e chirurgia traslazionale, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma.

Pervenuto il 17 gennaio 2022.

### Introduzione

La definizione più corretta del termine "ipotiroidismo" è sicuramente quella che descrive questa condizione come gli effetti di una «deficitaria azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale»<sup>1</sup>, dal momento che include, oltre alle forme primarie da ridotta produzione di ormoni tiroidei da parte della tiroide (95% dei casi), anche le forme centrali e quelle da resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei da mutazione recettoriale.

L'ipotiroidismo è una delle più frequenti patologie riscontrate nella pratica clinica endocrinologica. La prevalenza di questa condizione è stimata essere, nelle forme manifeste, tra lo 0,1 e il 2%, mentre è superiore nelle forme subcliniche (4-10%)<sup>2,3</sup>. La più grave condizione in cui possono evolvere le forme severe prolungate e non trattate di ipotiroidismo è il coma mixedematoso, caratterizzato da deterioramento dello stato mentale e ipotermia, nonché da altri segni e sintomi legati all'assenza di azione degli ormoni tiroidei a livello periferico e dunque a un rallentamento dei processi metabolici (bradicardia, ipoventilazione, ipoglicemia, ipotermia). Questa condizione, potenzialmente mortale se non trattata, è fortunatamente al giorno d'oggi molto rara, grazie al fatto che l'ipotiroidismo viene diagnosticato prima che evolva in un quadro così impegnativo e, soprattutto, che sia attualmente disponibile una terapia sostitutiva semplice ed efficace.

La storia della tiroxina inizia nei primi anni del '900. La tiroxina fu isolata il giorno di Natale del 1914 da Kendall, che la estrasse dalla tiroide porcina<sup>4</sup>, mentre la sua struttura chimica fu determinata nel 1926 e sintetizzata nel 1927<sup>5</sup>. A partire dagli anni '50, fu elaborato un prodotto a base di tiroxina sodica di sintesi, commercializzato inizialmente negli Stati Uniti e alcuni anni dopo in Europa, aprendo di fatto le porte al moderno trattamento dell'ipotiroidismo. La levotiroxina sodica (LT4) in monoterapia rappresenta attualmente, infatti, la terapia di scelta dell'ipotiroidismo, in considerazione della sua efficacia nella risoluzione dei sintomi legati all'ipotiroidismo, del favorevole profilo di rischio, della facilità di somministrazione e del basso costo<sup>6</sup>.

In condizioni fisiologiche, l'organismo sintetizza circa 85 mcg/die di T4, derivanti dalla produzione tiroidea, e 33 mcg/die di T3, che rappresenta la quota attiva dell'ormone responsabile dei processi metabolici a li-

vello dei tessuti periferici. Della quota totale di T3, solo il 20% deriva dalla tiroide, mentre l'80% viene prodotto dalla conversione periferica della T4 a T3, a opera delle deiodinasi di tipo 1 e di tipo 2<sup>7</sup>. Il razionale dell'uso della LT4 nel trattamento dell'ipotiroidismo si basa proprio sulla conversione periferica del pro-ormone T4 esogeno nel suo metabolita attivo T3, come documentato a partire dagli anni '70 nei soggetti atireotici<sup>8</sup>. Oltre il 60% della T3 circolante deriva dall'azione della deiodinasi di tipo 2, espressa in numerosi tessuti e soprattutto a livello del sistema nervoso centrale, della tiroide, del cuore, del tessuto adiposo bruno, del muscolo scheletrico e dell'ipofisi, dove rappresenta la maggiore determinante nella regolazione del feedback negativo. Pertanto, la corretta attività sia della deiodinasi di tipo 2 sia del recettore degli ormoni tiroidei è essenziale, affinché la somministrazione della tiroxina esogena ristabilisca i corretti livelli di TSH, che sono indicativi di una condizione di "eutiroidismo biochimico" e di adeguatezza della terapia sostitutiva nelle forme di ipotiroidismo primario.

Questa considerazione ha la sua particolare importanza nelle patologie da "ridotta sensibilità agli ormoni tiroidei" che, pur essendo situazioni molto rare (la prevalenza della sindrome di Refetoff è di circa 1/40.000 nati)<sup>9</sup>, offrono importanti spunti per considerazioni fisiopatologiche. Infatti, se nella maggior parte dei casi la sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei non richiede un trattamento specifico, la gestione di pazienti affetti da un concomitante ipotiroidismo acquisito (per es., post-chirurgico o post-ablativo) deve tenere conto della difficoltà di riuscire a ottenere adeguati valori di TSH, a causa dell'alterazione del meccanismo di feedback negativo che, in condizioni normali, consente alla LT4 la "normalizzazione" dei livelli ipofisari di TSH.

Anche guardando oltre queste rare condizioni, e nonostante l'acquisizione consolidata che la terapia con LT4 abbia determinato la possibilità di trattare in modo efficace una condizione potenzialmente mortale, restano ancora aperte alcune problematiche per una certa quota di pazienti ipotiroidei, che fanno sembrare tutt'altro che semplice la gestione di questa terapia.

*In primis*, occorre sottolineare che non sempre all'eutiroidismo "biochimico" corrisponde anche un eutiroidismo "clinico", dal momento che fino al 10% dei soggetti con normali valori di TSH, continua a riferire la persistenza di 4 o più sintomi di ipotiroidismo<sup>10</sup>. Sulla base di queste considerazioni, diversi autori hanno

avanzato l'ipotesi di una superiorità della terapia combinata T4/T3, considerazione per la quale, tuttavia, non sussistono ancora evidenze sufficientemente forti in letteratura.

Un'altra problematica molto discussa è legata al fabbisogno, calcolato in mcg pro kg di peso corporeo al giorno, che varia notevolmente a seconda della patologia di base, del grado iniziale di ipotiroidismo e di fattori che possono interferire sull'assorbimento del farmaco. Sono stati elaborati diversi algoritmi finalizzati a predire il fabbisogno di LT4 e tra le principali variabili figurano l'età, l'indice di massa corporea<sup>11</sup>, il genere e lo stato o meno di menopausa. L'assorbimento della LT4 avviene entro le prime 3 ore dall'assunzione per via orale e risulta fortemente vincolato all'acidità gastrica, essendo massimo a stomaco vuoto. È il motivo per il quale si raccomanda al paziente di assumere la terapia al risveglio, a digiuno, almeno 30 minuti prima di fare colazione, distanziando di almeno 4 ore i farmaci che possono interferire sull'acidità gastrica, tra cui gli antiacidi e il solfato ferroso. Tuttavia, anche seguendo rigorosamente le suddette indicazioni, in qualche caso si può documentare un ipotiroidismo "refrattario" alla terapia, che deve indurre il sospetto di un malassorbimento, indirizzando a opportune valutazioni in ambito gastroenterologico<sup>12</sup>. Diverse evidenze sottolineano l'utilità del passaggio a formulazioni alternative alle compresse (cioè le capsule molli o le formulazioni liquide), che possono presentare dei vantaggi nelle situazioni di ridotto assorbimento<sup>13</sup> e sono associate, a parità di dosaggio, a valori di TSH significativamente minori<sup>14</sup>. L'emivita della LT4 è di circa 7 giorni, mentre lo steady state farmacocinetico si raggiunge circa 6 settimane dopo la modifica della terapia, periodo minimo dopo il quale è utile valutare il TSH. In alcune categorie di pazienti, il target ideale di TSH si discosta dal range di riferimento scolasticamente valido per la popolazione generale. È il caso del paziente anziano o con problematiche cardiovascolari, in cui vanno evitati i possibili effetti della tireotossicosi iatrogena ed è tollerabile un valore di TSH nella porzione alta del range o borderline aumentato, o della donna in età fertile o in gravidanza, in cui il target ideale di TSH è differente dal range applicato nella popolazione generale, soprattutto in presenza di una tireopatia autoimmune con storia di infertilità e programma di procreazione medicalmente assistita<sup>15</sup>. Infine, un impiego particolare della tiroxina trova spazio nello schema "block and replace", che può costituire un'alternativa al trattamento con sole tionamidi nell'ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow.

I quattro casi descritti offrono importanti spunti di riflessione sull'utilizzo della terapia tiroxinica in contesti non ordinari, sottolineando le più importanti problematiche legate alla gestione del trattamento nella pratica clinica e confermando, ancora una volta, l'importanza di adeguare il management diagnostico e terapeutico al dato clinico del singolo paziente.

*Conflitto di interessi:* l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

*Dichiarazioni:* l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Merck Serono.

## Bibliografia

1. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
4. Nusynowitz ML. The isolation of thyroxine (Edward C Kendall). *JAMA* 1983; 250: 2047-8.
5. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. *The Biochem J* 1927; 21: 169-83.
6. 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: 1670-751.
7. Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartimental analysis. *Am J Physiol* 1990; 258 (4 Pt 1): E715-26.
8. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855-64.
9. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143: 296-301.
10. Hennessey JV, Espallat R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. *Int J Clin Pract* 2018; 72: e13062.
11. Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, et al. A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid* 2014; 24: 1759-64.
12. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. *Front Endocrinol* 2020; 11: 621616.
13. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54: 3-14.
14. Di Donna V, Paragliola RM, de Waure C, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Is levothyroxine requirement the same for tablet and soft gel formulations? *Endocrine* 2018; 59: 458-60.
15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-89.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Rosa Maria Paragliola  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslationale  
Policlinico Universitario "A. Gemelli"  
Largo Francesco Vito 1  
00168 Roma  
E-mail: rosamaria.paragliola@unicatt.it