- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:16:31

Recenti Prog Med 2022; 113: e11-e14

"Block and replace" della terapia con levotiroxina sodica

ALESSIA COZZOLINO[1]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma.

Pervenuto il 17 gennaio 2022.

Riassunto. Descriviamo il caso di un paziente di 65 anni, con diagnosi di ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow e anamnesi positiva per disturbo bipolare in trattamento con litio, che veniva trattato inizialmente con metimazolo ad alte dosi in monoterapia e che sviluppava successivamente un franco ipotiroidismo, sia clinico che biochimico, senza però remissione della patologia autoimmunitaria di base. Veniva quindi iniziato un regime terapeutico di "block and replace" con metimazolo a dosi ridotte in combinazione con levotiroxina sodica che determinava in poco tempo normalizzazione del profilo ormonale e parallelamente significativo miglioramento del quadro clinico. Il regime di "block and replace" rappresenta, quindi, una valida alternativa terapeutica alla monoterapia con farmaci anti-tiroidei nel trattamento dell'ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow in alcuni casi selezionati.

Parole chiave. "Block and replace", litio, levotiroxina, malattia di Graves-Basedow, metimazolo.

"Block and replace" of sodium levothyroxine therapy.

Summary. We present the case of a 65 years old patient with Graves disease associated with hyperthyroidism and a medical history of bipolar disorder treated with lithium. Hyperthyroidism was initially treated with high-dose methimazole monotherapy and later the patient developed overt hypothyroidism (clinical and biochemical), but without remission of the underlying autoimmune disease. A "block and replace" therapeutic regimen was then started with reduced methimazole doses in combination with levothyroxine, which resulted in a short time in normalization of the hormonal profile and significant improvement of the clinical picture. Therefore, the "block and replace" regimen represents a valid therapeutic alternative to anti-thyroid drugs monotherapy in the treatment of hyperthyroidism due to Graves disease in selected cases.

Key words. "Block and replace", Graves-Basedow disease, levothyroxine, lithium, methimazole.

Introduzione

L'utilizzo del regime terapeutico "block and replace" per il trattamento dell'ipertiroidismo è stato descritto per la prima volta nel 1973[1]. Studi successivi hanno riportato risultati contrastanti relativamente al potenziale vantaggio di utilizzare il regime "block and replace" rispetto al regime con soli farmaci anti-tiroidei[2,3]. Un'analisi Cochrane pubblicata nel 2010, che includeva 26 studi randomizzati ha dimostrato che un regime "block and replace" di 6 mesi era efficace quanto la durata ottimale di 12-18 mesi per il regime con soli farmaci anti-tiroidei e che quest'ultimo aveva mostrato un migliore profilo di sicurezza[4]. Studi più recenti hanno mostrato risultati non univoci su quale dei due approcci terapeutici sia da preferire nei pazienti con ipertiroidismo. Un lavoro pubblicato da Žarković et al.[5] nel 2020 ha dimostrato che la prevalenza dell'eutiroidismo (definito come TSH e FT4 all'interno dei loro intervalli di riferimento) era significativamente più alta nel gruppo trattato con monoterapia. Un altro studio condotto in una popolazione pediatrica[6] ha evidenziato una migliore funzione tiroidea durante la terapia "block and replace" con un minor numero di episodi di iper o ipotiroidismo e senza effetti avversi gravi.

In definitiva, a oggi quale sia la scelta ottimale per il trattamento dell'ipertiroidismo associato a malattia di Graves-Basedow è ancora oggetto di dibattito. I risultati degli studi più recenti suggeriscono la monoterapia con farmaci anti-tiroidei come prima linea terapeutica e indicano il regime "block and replace" in casi selezionati di pazienti con malattia instabile e ampia fluttuazione degli ormoni tiroidei, o per i quali l'intervento chirurgico o il trattamento con radioiodio debbano essere posticipati[7].

L'effetto del litio sulla tiroide e sulla sintesi degli ormoni tiroidei è ampiamente noto e sono molteplici i meccanismi alla base descritti. Il carbonato di litio modifica la funzione della ghiandola tiroidea impattando sia sulla sintesi che sul rilascio degli ormoni tiroidei. La terapia con litio può essere quindi responsabile dello sviluppo di ipotiroidismo[8].

Vi presentiamo di seguito il caso clinico di un paziente con ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow per il quale è stato scelto un regime terapeutico di "block and replace" con farmaci anti-tiroidei e levotiroxina sodica (LT4), anche per la concomitante terapia con litio, assunta dal paziente per un disturbo bipolare che costituiva un fattore di rischio aggiuntivo di sviluppare ipotiroidismo in corso di terapia con soli farmaci anti-tiroidei.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:16:31

Caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di 65 anni, fumatore da circa 40 anni (20 sigarette/die), con anamnesi patologica remota positiva per ipertensione arteriosa in terapia plurifarmacologica e importanti disturbi psichiatrici, per i quali era seguito presso il centro di igiene mentale territoriale. In particolare, il paziente aveva ricevuto diagnosi di disturbo bipolare, disturbo di personalità e depressione maggiore ed era in terapia farmacologica con litio, trazodone e benzodiazepine.

Il paziente giungeva alla nostra attenzione per la prima volta a settembre 2020 per ipotiroidismo iatrogeno da metimazolo. Il paziente aveva ricevuto diagnosi di ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow nel 2018 presso altro centro. All'esordio della malattia presentava un quadro clinico caratterizzato da insonnia, tachicardia e calo ponderale (10 kg nei due mesi precedenti) con esoftalmo bilaterale. Al momento della diagnosi il paziente presentava il seguente quadro ormonale: TSH<0,005 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3:11,5 pg/mL (v.n. 2,0-4,4); FT4: 33,2 pmoli/L (v.n. 9,3-17,0); TRAb:199 U/L (v.n. <1,22); AbTg: negativi; AbTPO: negativi. L'ecografia tiroidea mostrava una tiroide aumentata di volume (DAP del lobo destro: 2,7 cm; DAP del lobo sinistro: 2,7 cm) e lo studio ecocolorDoppler evidenziava un marcato aumento della vascolarizzazione del parenchima bilateralmente. Per tale motivo, veniva prescritta terapia con metimazolo 30 mg/die. Il paziente effettuava regolare follow-up e controllo della terapia che proseguiva invariata fino a luglio 2020, epoca in cui ripeteva il dosaggio degli ormoni tiroidei che mostrava: TSH: 28,9 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3: 1,22 pg/mL (v.n. 2,0-4,1); FT4: 0,21 ng/dL (v.n. 0,8-1,71). Sulla base dei suddetti esami, la terapia con metimazolo veniva ridotta a 15 mg/die e si richiedeva nuovo controllo ormonale a distanza di un mese. Il paziente si recava presso i nostri ambulatori a settembre 2020 con un quadro clinico caratterizzato da profonda astenia, senso di angoscia e depressione. All'esame obiettivo aveva una frequenza cardiaca (FC) di 68 bpm, ritmica e un peso di 83 kg (riferiva un incremento ponderale di 3 kg negli ultimi due mesi). Gli esami effettuati dopo un mese dalla riduzione della terapia con metimazolo evidenziavano: TSH: 77,9 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT4: 0,1 ng/dL (v.n. 0,8-1,71); TRAb>100 U/L. Considerando il quadro di ipotiroidismo franco con la concomitante positività dei TRAb si decideva di instaurare un regime terapeutico di "block and replace", riducendo ulteriormente la terapia con metimazolo a 10 mg/die e iniziando parallelamente terapia sostitutiva con LT4 al dosaggio di 50 mcg/die, richiedendo un nuovo controllo a distanza di una settimana. Al controllo successivo il paziente portava in visione i seguenti esami: TSH:38.6 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3: 1,43 pg/mL (v.n. 2,0-4,1); FT4: 0,52 ng/dL (v.n. 0,8-1,71). Alla luce dei nuovi esami, si modificava ulteriormente la terapia, in particolare si riduceva il metimazolo a 5 mg/die e si aumentava la LT4 a 75 mcg/die e si programmava nuovo controllo clinico e ormonale dopo un mese dalla modifica terapeutica. Il paziente tornava a controllo a novembre 2020. Riferiva di sentirsi ancora stanco e depresso e di avere effettuato recente controllo per la patologia psichiatrica presso il centro di igiene mentale che aveva confermato la terapia farmacologica in atto con litio, trazadone e benzodiazepine. All'esame obiettivo la FC era 70 bpm, ritmica e il peso era di 81 kg. Esibiva i seguenti esami ormonali: TSH: 7,8 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3:2.43 pg/mL (v.n. 2,5-3,9); FT4: 0,69 ng/dL (v.n. 0,61-1,12). Visto il significativo miglioramento del profilo ormonale con la normalizzazione dei livelli di FT4 e la sostanziale stabilità del quadro clinico, si decideva di mantenere invariata la terapia con metimazolo 5 mg/die e LT4 75 mcg/die e di aggiungere L-seleniometionina, programmando nuovo controllo a un mese. A dicembre 2020 il paziente tornava a controllo presso i nostri ambulatori. Riferiva miglioramento dell'astenia ed esibiva nuovi esami ormonali: TSH: 2,0 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3: 3,0 pg/mL (v.n. 2,5-3,9); FT4: 0,9 ng/dL (v.n. 0,61-1,12). Considerato il miglioramento del quadro clinico e la normalizzazione del profilo ormonale si decideva di mantenere invariata la terapia in atto e si richiedeva nuovo controllo a 6 mesi, anche con il dosaggio dei TRAb. A giugno 2021 il paziente tornava a controllo e riferiva di sentirsi bene ed esibiva i seguenti esami ormonali: TSH: 2,5 μUI/mL (v.n. 0,4-4,2); FT3: 2,9 pg/mL (v.n. 2,5-3,9); FT4: 0,84 ng/dL (v.n. 0,61-1,12); TRAb: 15 U/L (v.n. <1,22). Alla luce della stabilità del quadro clinico e ormonale, ma anche della concomitante persistente positività dei TRAb, si decideva di mantenere il regime terapeutico di "block and replace" con metimazolo e LT4 e si programmava nuovo follow-up a 6 mesi (tabella 1 e figura 1).

Discussione

L'utilizzo del regime terapeutico "block and replace" per il trattamento dell'ipertiroidismo è stato descritto per la prima volta nel 1973 da Wise, che ha riportato che la terapia in dosi divise con 40 mg di carbimazolo e 80 μg di triiodotironina al giorno in 30 pazienti ipertiroidei produceva un blocco totale o subtotale dell'ormonogenesi tiroidea e che questo blocco, una volta prodotto, poteva essere invariabilmente mantenuto con una singola dose giornaliera equivalente per periodi fino a 3 anni[1]. Studi successivi hanno riportato risultati contrastanti relativamente al potenziale vantaggio di utilizzare il regime "block and replace" rispetto al regime con soli farmaci anti-tiroidei[2,3]. Un'analisi Cochrane pubblicata nel 2010, che includeva 26 studi randomizzati per un totale di 3388 pazienti, ha valutato gli effetti della dose, del regime e della durata della terapia farmacologica con farmaci anti-tiroidei per la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:16:31

Tabella 1. Profilo tiroideo e terapia nel corso del follow-up.

Mese	TSH (μUI/mL)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)	TRAb (U/L)	Terapia
2018	<0,005 (0,4-4,2)	11,5 (2,0-4,4)	33,2 pmoli/L (9,3-17)	199 (<1,22)	Metimazolo 30 mg/die
Luglio 2020	28,9 (0,4-4,2)	1,22 (2,0-4,1)	0,21 (0,8-1,71)	-	Metimazolo 15 mg/die
Agosto 2020	77,9 (0,4-4,2)	-	0,1 (0,8-1,71)	>100 (<1,22)	Metimazolo 10 mg/die Levotiroxina 50 mcg/die
Settembre 2020	38,6 (0,4-4,2)	1,43 (2,0-4,1)	0,52 (0,8-1,71)	-	Metimazolo 5 mg/die Levotiroxina 75 mcg/die
Novembre 2020	7,8 (0,4-4,2)	2,43 (2,5-3,9)	0,69 (0,61-1,12)	-	Metimazolo 5 mg/die Levotiroxina 75 mcg/die
Dicembre 2020	2,0 (0,4-4,2)	3,0 (2,5-3,9)	0,9 (0,61-1,12)	-	Metimazolo 5 mg/die Levotiroxina 75 mcg/die
Giugno 2021	2,5 (0,4-4,2)	2,9 (2,5-3,9)	0,84 (0,61-1,12)	15 (<1,22)	Metimazolo 5 mg/die Levotiroxina 75 mcg/die

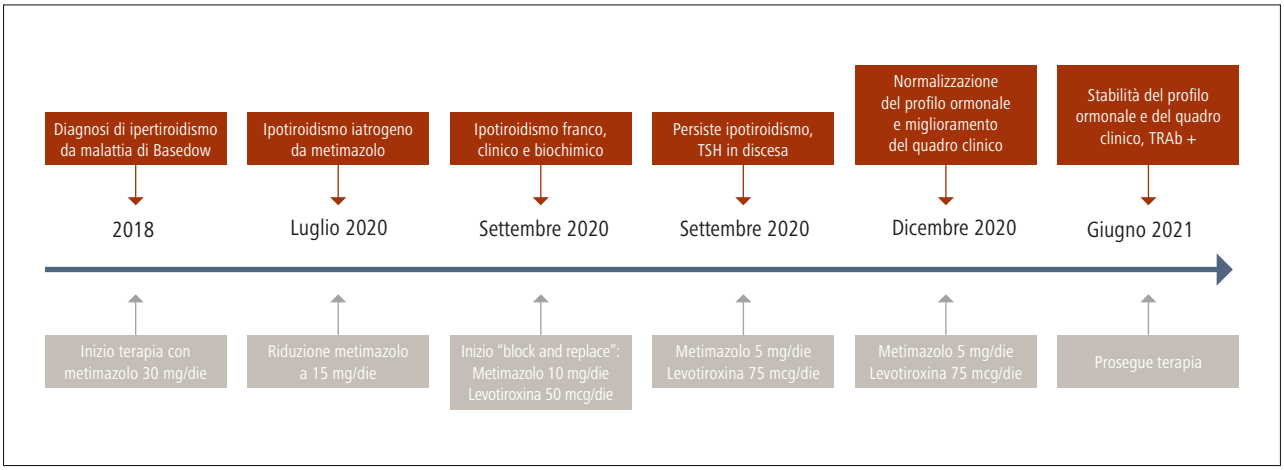

Figura 1. Timeline del percorso terapeutico del paziente.

malattia di Graves-Basedow, dimostrando che un regime "block and replace" di 6 mesi risultava efficace quanto la durata ottimale di 12-18 mesi per il regime con soli farmaci anti-tiroidei. Inoltre, il regime con soli farmaci anti-tiroidei aveva mostrato un migliore profilo di sicurezza rispetto al regime "block and replace" e si era dimostrato non meno efficace in 10 studi di uguale durata[4]. Il lavoro di Žarkovic´ et al.[5] ha riportato i risultati di uno studio di coorte prospettico, multicentrico, osservazionale che ha incluso 344 pazienti con ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow. I pazienti sono stati trattati per 18 mesi con farmaci anti-tiroidei, in monoterapia o in combinazione con LT4 secondo il regime "block and replace". Lo studio ha dimostrato che la prevalenza puntuale dell'eutiroidismo (definito come TSH e FT4 all'interno dei loro intervalli di riferimento) aumentava con la maggiore durata del trattamento con farmaci anti-tiroidei in entrambi i gruppi, ma era significativamente più alta nel gruppo trattato con monoterapia[5]. Uno studio recente condotto in una popolazione pediatrica di 28 pazienti con malattia di Graves-Basedow ha evidenziato una migliore funzione tiroidea durante la terapia "block and replace" con un minor numero di episodi di iper o ipotiroidismo e senza effetti avversi gravi. Inoltre, l'utilizzo di tale regime terapeutico aveva consentito di ritardare il trattamento con radioiodio e l'intervento chirurgico[6].

In definitiva, a oggi quale sia la scelta ottimale per il trattamento dell'ipertiroidismo associato a malattia di Graves-Basedow è ancora oggetto di dibattito. I risultati degli studi più recenti suggeriscono la monoterapia con farmaci anti-tiroidei come prima linea terapeutica e indicano il regime "block and replace" in casi selezionati di pazienti con malattia instabile e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:16:31

ampia fluttuazione degli ormoni tiroidei, o per i quali l'intervento chirurgico o il trattamento con radioiodio debbano essere posticipati[7].

L'effetto del litio sulla tiroide e sulla sintesi degli ormoni tiroidei è ampiamente noto e sono molteplici i meccanismi alla base descritti. Il carbonato di litio modifica la funzione della ghiandola tiroidea impattando sia sulla sintesi che sul rilascio degli ormoni tiroidei. Nello specifico, il litio può determinare un blocco della sintesi di ormoni tiroidei, può alterare l'uptake dello iodio da parte della tiroide, modificare la conformazione della tireoglobulina e compromettere il legame della iodotiroxina con conseguente diminuzione della deiodinazione epatica e ridotta clearance della tiroxina libera. Attraverso i suddetti meccanismi, il litio può essere responsabile dello sviluppo di un ipotiroidismo[8].

Il paziente del caso descritto con ipertiroidismo da malattia di Graves-Basedow e concomitante terapia con litio rappresenta in maniera emblematica uno di quei casi selezionati di pazienti in cui il regime terapeutico di "block and replace" è da preferire. Infatti, nel caso specifico, la monoterapia con metimazolo che era stata prescritta alla diagnosi aveva nel tempo determinato lo sviluppo di un franco ipotiroidismo, anche sintomatico, nonostante i livelli persistentemente molto elevati di TRAb e dunque la mancata remissione della patologia di base. La concomitante terapia con litio, assunta dal paziente per un complesso quadro psichiatrico caratterizzato da disturbo bipolare, disturbo di personalità e depressione maggiore, ha rappresentato un fattore di rischio aggiuntivo di sviluppare ipotiroidismo in corso di terapia con soli farmaci anti-tiroidei, visti i noti effetti del litio sia sulla sintesi che sul rilascio degli ormoni tiroidei. Infatti, l'inizio della terapia sostitutiva con LT4, mantenendo comunque la terapia antitiroidea seppure a un dosaggio ridotto, ha determinato in poco tempo la normalizzazione dei livelli ormonali parallelamente a un significativo miglioramento del quadro clinico del nostro paziente.

Conclusioni

A oggi, non c'è ancora consenso in letteratura su quale sia il regime terapeutico da preferire nel trattamento dell'ipertiroidismo tra la monoterapia con farmaci anti-tiroidei e la terapia combinata con farmaci antitiroidei e LT4 sodica, il cosiddetto regime di "block and replace". Le evidenze sono ancora scarse e discordi e quello che complessivamente suggeriscono i risultati degli studi più recenti è di utilizzare la monoterapia con farmaci anti-tiroidei come prima linea terapeutica e preferire il regime "block and replace" in casi selezionati di pazienti con malattia instabile e ampia fluttuazione degli ormoni tiroidei, o per i quali l'intervento chirurgico o il trattamento con radioiodio debbano essere posticipati. Il caso clinico che abbiamo presentato conferma quanto il regime di "block and replace" possa essere efficace nel trattamento di pazienti che presentano fattori di rischio aggiuntivi di sviluppare ipotiroidismo in corso di terapia con farmaci anti-tiroidei, come nel caso di una concomitante terapia con litio assunta per una importante patologia psichiatrica.

Nel prossimo futuro, studi prospettici randomizzati su ampie casistiche di pazienti ipertiroidei che mettano a confronto i due regimi terapeutici sia in termini di efficacia che di sicurezza avrebbero un ruolo fondamentale per raggiungere un definitivo consenso su questo argomento tanto dibattuto.

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. Wise PH, Marion M, Pain RW. Single dose, "block-replace" drug therapy in hyperthyroidism. Br Med J 1973; 4: 143-5.
2. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. N Engl J Med 1991; 324: 947-53.
3. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. Q J Med 1994; 87: 337-41.
4. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroid- ism. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD003420.
5. Žarković M, Wiersinga W, Perros P, et al., EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy). Antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism: differences between "block and replace" and "titration" regimes in frequency of euthyroidism and Graves' orbitopathy during treatment. J Endocrinol Invest 2020; 44: 371-8.
6. Vigone MC, Peroni E, Di Frenna M, Mora S, Barera G, Weber G. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients. J Endocrinol Invest 2020; 43: 595-600.
7. Duntas LH. Block-and-replace vs. titration antithyroid drug regimen for Graves' hyperthyroidism: two is not always better than one. J Endocrinol Invest 2021; 44: 1337-9.
8. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. J Physiol Pharmacol 2020; 71: 191-9.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Alessia Cozzolino
Dipartimento di Medicina Sperimentale
"Sapienza" Università di Roma
Viale Regina Elena 324
00161 Roma
E-mail: alessia.cozzolino@uniroma1.it