

Il malassorbimento della levotiroxina: un caleidoscopio di comorbidità?

CAMILLA VIRILI¹

¹Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma; UOC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria Goretti, AUSL Latina.

Pervenuto il 17 gennaio 2022.

Riassunto. Malgrado l'apparente semplicità di gestione della terapia con levotiroxina sodica, molti fattori possono interferire sull'assorbimento del farmaco. Ciò determina il raggiungimento di valori di TSH non ottimali, con il rischio sia di insufficiente compenso funzionale che di overtreatment. Viene descritto il caso di una paziente di 41 anni affetta da tireopatia autoimmune con ipotiroidismo, che ha iniziato la terapia tiroxinica, cui si era dimostrata. Dopo un completo iter diagnostico per sospetto malassorbimento, la causa rimaneva occulta. A seguito della individuazione e al trattamento della inusuale causa di malassorbimento si è assistito a un netto miglioramento dell'assorbimento della tiroxina, che ha consentito la riduzione della posologia necessaria al raggiungimento del target terapeutico.

Parole chiave. Celiachia, giardiasi, intolleranza al lattosio, ipotiroidismo, levotiroxina, malassorbimento.

The malabsorption of levothyroxine: a kaleidoscope of comorbidities?

Summary. Oral levothyroxine treatment appears to be easy to manage but the hormone absorption can be impaired by several interfering factors, leading to abnormal TSH levels. Therefore, patients can be at risk of both under and over treatment. A 41 years old woman came to our attention for Hashimoto's thyroiditis with refractory hypothyroidism and a malabsorption has been suspected. The patient entered a diagnostic work up which revealed the unusual cause of malabsorption. The patient underwent specific treatment for the disorder with a progressive improvement of the levothyroxine absorption.

Key words. celiac disease, giardiasis, hypothyroidism, lactose intolerance, levothyroxine, malabsorption.

Introduzione

Introdotta in monoterapia sin dagli anni '70, il sale sodico della levotiroxina è stato designato quale trattamento di scelta dell'ipotiroidismo dalle linee guida internazionali di tutti i continenti¹. Malgrado la chiara indicazione terapeutica e l'estrema diffusione del farmaco, dovuta all'elevata prevalenza dell'ipotiroidismo, che nel mondo riguarda il 5% della popolazione², i risultati terapeutici non sono stati sempre ottimali³ dando luogo a segni e sintomi di ipo- e ipertreatment. Le revisioni sistematiche riportano infatti che una porzione significativa dei pazienti in terapia presenti un trattamento inadeguato (30-50% dei casi), come testimoniato da valori di TSH sierico al di fuori del range terapeutico⁴. A dispetto dell'apparente maneggevolezza del farmaco, ci sono molti fattori para-fisiologici, farmacologici e patologici in grado di alterarne la biodisponibilità. Il fabbisogno ormonale, determinato essenzialmente dalla massa magra del paziente, è infatti influenzato da variabili quali l'età, il genere, la clearance ormonale e la causa dell'ipofunzione tiroidea^{3,5}. A questi fattori, si aggiungono quelli che alterano l'assorbimento dell'ormone assunto per os, ovvero l'interferenza data dalla concomitante ingestione di cibo o di farmaci in grado di

alterare l'acidità del succo gastrico o di adsorbire la tiroxina a livello intestinale, rendendola indisponibile per l'assorbimento. Da ultima va citata la messe di studi circa l'impatto dei coesistenti quadri patologici e/o sindromici, responsabili della riduzione dell'assorbimento intestinale dell'ormone e responsabile dell'aumento del fabbisogno giornaliero dell'ormone⁵. L'insieme di questi fattori, tutti in grado di determinare una variazione percentuale della biodisponibilità della tiroxina, stante il suo stretto indice terapeutico, determinano variazioni significative della dose e, in ultima analisi, la babele di dosaggi che fino a un decennio fa ha caratterizzato questa importante terapia. I detrimental effetti dell'ipertiroidismo e dell'ipotiroidismo iatrogeno sulla cinesi cardiaca, sul metabolismo osseo, sul metabolismo lipidico e sul tono dell'umore, tanto per citare i più noti, richiedono oggi una corretta individualizzazione del trattamento tiroxinico, che deve rappresentare il primo passo verso l'applicazione di una reale medicina di precisione.

Caso clinico

La paziente, di 41 anni, è giunta alla nostra osservazione presso gli ambulatori dell'Endocrinologia Universitaria dell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina

a seguito di una diagnosi di ipotiroidismo effettuata dal medico di medicina generale. Identificata l'eziopatogenesi in una tiroidite cronica linfocitaria (tiroidite di Hashimoto), la paziente veniva sottoposta a un accurato esame anamnestico. L'anamnesi familiare rivelava che la paziente aveva due figlie femmine, di cui una in buona salute e l'altra che aveva avuto una diagnosi di morbo celiaco all'età di 8 anni. Astenia e non fumatrice, mostrava un peso di 57 kg (BMI= 23,45); in anamnesi remota riferiva saltuari episodi di orticaria non investigata e un disturbo dispeptico cronico per cui le era stata prescritta una terapia con omeprazolo 20 mg (1 compressa/die), terapia ancora in atto. Da alcuni mesi, infine, la paziente lamentava astenia e adinamia ingravescente, oligomenorrea, cefalea e depressione del tono dell'umore. Le analisi di routine della paziente mostravano un'anemia sideropenica e una carenza di acido folico che accompagnavano un ipotiroidismo conclamato (tabella 1). Alla paziente veniva prescritta terapia con levotiroxina sodica alla dose di 75 mcg/die (1,31 µg/kg/die), acido folico e un integratore alimentare contenente ferro, con la raccomandazione di assumere la tiroxina a digiuno da almeno tre ore rimanendo digiuna per un'altra ora⁶ e distanziando di almeno 4-5 ore l'assunzione dell'omeprazolo e del ferro⁷.

Tre mesi dopo le analisi rivelavano il mancato raggiungimento del target terapeutico, con un TSH ancora largamente al di sopra del target terapeutico (tabella 1), mentre la paziente lamentava gonfiore addominale, alvo alterno e l'anemia risultava migliorata, ma non ancora del tutto risolta. La terapia con tiroxina è stata aumentata a 100 µg /die (1,75 µg/kg/die) (tabella 1) e proseguita la terapia con ferro e acido folico per os. La paziente era stata invitata a effettuare

una visita gastroenterologica per la valutazione della sintomatologia gastrointestinale durante la quale le è stata richiesta l'effettuazione del dosaggio sierico degli anticorpi IgA anti transglutaminasi e anti gliadina deamidata, che avevano dato esito negativo. L'analisi delle IgA totali aveva dato un esito normale ma, visto il perdurare della sintomatologia e la familiarità, era stata prescritta la ricerca degli aplotipi HLA-DQ2 e DQ8 che risultavano presenti. L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie multiple dell'antro e corpo-fondo gastrici e del bulbo duodenale descriveva un quadro macroscopico di lieve iperemia delle mucose gastrica e duodenale. L'analisi microscopica delle biopsie gastriche rivelava una gastrite cronica superficiale di grado lieve, con focali aspetti di iperplasia foveolare, in assenza di reperti che attestassero la presenza dell'*Helicobacter pylori*. Il reperto duodenale consisteva in una «mucosa con note di flogosi aspecifica e lieve atrofia dei villi, iperplasia delle cripte e un modesto aumento dei linfociti epiteliali (IEL) pari a 40 IEL/100 enterociti. Il quadro morfologico orienta verso una malattia celiaca tipo II sec. Marsh». Alla signora MPA è stata quindi prescritta una dieta priva di glutine.

Dopo 4 mesi, la paziente è tornata a controllo presso i nostri ambulatori mostrando, malgrado l'incremento della dose di levotiroxina sodica e la dieta gluten-free, un valore di TSH sierico che si attestava al livello di 6,5 mU/L con frazioni libere normali. Il dosaggio ormonale è stato perciò aumentato a 1,98 µg/kg/die, malgrado la riduzione del peso (54 kg). Il valore di emoglobina era 11,3 g/dl e l'acido folico 3,8 mg/dl. Visto il perdurare del dolore addominale accompagnato da diarrea soprattutto in caso di assunzione di latticini e malgrado l'aderenza stretta alla

Tabella 1. Parametri funzionali tiroidei prima e dopo (linea mattone) eradicazione dell'infestazione da *Giardia Intestinalis*.

Date	Terapie	Tiroxina	TSH	FT3	FT4
4/2018	Omeprazolo 20 mg	/	20,3	1,95	0,68
7/2018	Omeprazolo 20 mg Ferro solfato Acido folico	Levotiroxina 75 µg	12,4	2,65	0,79
12/2018	Omeprazolo 20 mg Ferro solfato Acido folico	Levotiroxina 100 µg	6,5	2,8	1,12
4/2019	Omeprazolo 20 mg Ferro solfato Acido folico	Levotiroxina 107 µg	1,6	2,9	1,3
7/2019	Omeprazolo 20 mg Ferro solfato Acido folico	Levotiroxina 107 µg	0,01	3,8	1,73
10/2019	Omeprazolo 20 mg	Levotiroxina 88 µg	0,46	3,0	1,4
2/2020	/	Levotiroxina 75 µg	1,75	2,9	1,26

dieta priva di glutine, la paziente è stata nuovamente indirizzata al gastroenterologo di riferimento. La paziente è stata sottoposta a lactose breath test per identificare un eventuale malassorbimento di lattosio che veniva confermato e per il quale alla signora veniva consigliata una dieta priva del disaccaride.

Dopo ulteriori 3 mesi, il compenso della funzione tiroidea era stato raggiunto con un dosaggio di tiroxina di 107 µg/die pari a circa 2 µg/kg peso/die e la paziente riferiva un miglioramento della sintomatologia gastrointestinale, con stabilità del peso corporeo a 53 kg. I livelli sierici di acido folico erano ancora ai limiti bassi della norma mentre persisteva l'anemia sideropenica. Nello specifico, la paziente mostrava una normale conta dei globuli rossi, ma con riduzione degli altri parametri (10,7 g/dl di emoglobina, 31,9% di ematocrito, un valore di MCV pari a 72,5 fl), in presenza di una sideremia pari a 29 µg/dl e una ferritina di 3,7 ng/ml, malgrado la continuazione della terapia marziale. La valutazione da parte del gastroenterologo portava alla prescrizione di un esame delle feci su tre campioni per la ricerca del sangue occulto e da un esame chimico, fisico, batteriologico e parassitologico, giustificati dal miglioramento ma non dalla totale remissione della sintomatologia gastrointestinale in risposta alle diete di eliminazione.

Tali esami hanno rivelato l'assenza di sangue occulto nelle feci ma l'individuazione di cisti di *Giardia Intestinalis*. Il successivo trattamento con metronidazolo per una settimana ha portato la paziente alla risoluzione progressiva dei sintomi gastrointestinali. Le analisi ematochimiche effettuate a distanza di due mesi dalla terapia rivelavano valori di emoglobina di 12,5 g/dl, sideremia di 70 µg/dl e ferritina di 20 ng/ml. Anche la valutazione delle iodotironine e del TSH dimostrava il recupero della capacità di assorbimento, rivelando una condizione di tireotossicosi subclinica iatrogena che ci ha indotto ad abbassare gradualmente il dosaggio di levotiroxina prescritta fino a raggiungere la dose di 1,3 µg/kg/die (tabella 1). La paziente ha inoltre recuperato il peso perso attestandosi sui 59 kg. La valutazione gastroenterologica mediante l'effettuazione di una successiva EGDS, non ha confermato la precedente diagnosi di celiachia. È stata infatti certificata la *restituito ad integrum* della mucosa duodenale, malgrado il graduale reinserimento nella dieta di cibi contenenti sia glutine che lattosio.

Discussione e conclusioni

Il malassorbimento di tiroxina si caratterizza spesso per una sintomatologia composita: infatti, se l'alterazione dell'acidità gastrica è di per sé abile a provocare un aumentato fabbisogno dell'ormone, essa può determinare un aumentato infiltrato flogistico e un'alterazione del pH duodenale nonché una modifi-

ca della composizione del microbiota locale⁸. Ancora più evidente è la possibilità dell'associazione di più perturbazioni a livello intestinale. Esempio classico è dato dalla coesistenza frequente della celiachia, dell'intolleranza al lattosio e della sovracrescita batterica dell'intestino tenue⁹. Sebbene vi siano prove dirette di un malassorbimento di tiroxina in questi quadri patologici, essi possono sviare o ritardare l'individuazione del *primum movens* dell'incrementato fabbisogno ormonale.

In questa paziente, a motivo della familiarità e del quadro clinico suggestivo, la prima ipotesi è stata che il malassorbimento di tiroxina fosse adducibile a una celiachia sieronegativa. Questa condizione rappresenta solo una piccola percentuale dei pazienti celiaci ed è caratterizzata solitamente dalla classica sintomatologia malassorbitiva, perdita di peso, aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8 presenti e una frequente associazione con altre patologie autoimmuni¹⁰. L'associazione tra la tiroidite cronica linfocitaria e la celiachia è stata ampiamente descritta ed è stata inclusa nella sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 3b¹¹. La sua potenzialità malassorbitiva nei confronti del trattamento con levotiroxina sodica è stata descritta come chiaramente reversibile da un'appropriata dieta priva di glutine¹². In questa paziente, tuttavia, la dieta priva di glutine non ha risolto né la sintomatologia né il malassorbimento di tiroxina. Il processo diagnostico ha quindi condotto all'individuazione dell'intolleranza al lattosio e il suo conseguente malassorbimento. Questa condizione, estremamente diffusa, è stata correlata all'aumentato fabbisogno di tiroxina per un ipotizzato fenomeno di "trapping" dell'ormone nel lume intestinale¹³. Anche in questo caso, il malassorbimento sarebbe stato reversibile a seguito di una dieta priva di lattosio¹⁴. Evento che nella nostra paziente non si è verificato poiché il raggiungimento del target terapeutico è avvenuto con un dosaggio di tiroxina significativamente più alto (+54%) rispetto all'atteso. L'ulteriore approfondimento diagnostico interdisciplinare ha infine individuato la causa del malassorbimento di tiroxina: la presenza di una infestazione da *Giardia Intestinalis*, protozoo flagellato che causa 280 milioni di infestazioni l'anno in tutto il mondo, con una netta prevalenza nelle regioni in via di sviluppo¹⁵. La trasmissione avviene attraverso l'ingestione di cibi o di acqua contaminati da cisti del parassita o direttamente per via oro-fecale. Nei Paesi sviluppati la prevalenza varia tra il 3 e il 7%¹⁶, ed è la prima tra le parassitosi con questa modalità di trasmissione in Europa. Un'epidemia è stata descritta nella provincia di Bologna tra il 2018 e il 2019¹⁷. Sebbene possa decorrere in maniera asintomatica, la giardiasi causa frequentemente diarrea, perdita di peso, dolori addominali e può essere associata al malassorbimento di nutrienti e farmaci. Il meccanismo fisiopatologico della malattia è dato dalla combinazione di: apoptosi

degli enterociti, disfunzione della barriera intestinale, accorciamento dei microvilli intestinali con deficit enzimatici, ipersecrezione di anioni e transito intestinale accelerato¹⁶. Le variazioni del microambiente intestinale facilitano la formazione di nuove cisti e l'eliminazione fecale di cisti e trofozoi. Il danno intestinale indotto da tale infestazione spiega la presenza dell'anemia sideropenica, peraltro presente anche in altre forme di malassorbimento della tiroxina¹⁸, e l'intolleranza al lattosio oltre alla sintomatologia gastroenterica che non si era del tutto risolta con la dieta priva di glutine e di lattosio. L'elevato numero di falsi-negativi tra i pazienti esaminati con endoscopia spiega il ritardo diagnostico dell'infestazione da *Giardia*, diagnosticata invece tramite esame delle feci, procedura dotata di elevata sensibilità e specificità¹⁹.

Il caso descritto è emblematico non tanto in quanto aggiunge una ulteriore prova del malassorbimento intestinale della tiroxina, ma perché fa emergere la problematica della coesistenza di segni e sintomi che suggeriscono la presenza di quadri patologici diversi con un'unica spiegazione fisiopatologica, raggiunta solo a seguito dell'esclusione di patologie più comuni.

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. Mateo RCI, Hennessey JV. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine* 2019; 66: 10-7.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 301-16.
3. Benvenega S. When thyroid hormone replacement is ineffective? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 467-77.
4. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem* 2016; 53: 421-33.
5. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019; 40: 118-36.
6. Benvenega S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine 1995; 5: 249-53.
7. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther* 2017; 39: 378-403.
8. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. *Front Endocrinol* 2021; 11: 621616.
9. Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A, Choudhuri G. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 10.
10. Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1018-22.
11. Betterle C, Garelli S, Coco G, Burra P. A rare combination of type 3 autoimmune polyendocrine syndrome (APS-3) or multiple autoimmune syndrome (MAS-3). *Auto Immun Highlights* 2014; 5: 27-31.
12. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E419-22.
13. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1454-8.
14. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine* 2014; 46: 279-84.
15. Zylberberg HM, Green PH, Turner KO, Genta RM, Lebowl B. Prevalence and Predictors of *Giardia* in the United States. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 432-40.
16. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8974-85.
17. Resi D, Varani S, Sannella AR, et al. A large outbreak of giardiasis in a municipality of the Bologna province, north-eastern Italy, November 2018 to April 2019. *Euro Surveill* 2021; 26: 2001331.
18. Sibilla R, Santaguida MG, Virili C, et al. Chronic unexplained anaemia in isolated autoimmune thyroid disease or associated with autoimmune related disorders. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 640-5.
19. Wahnschaffe U, Ignatius R, Loddenkemper C, et al. Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 391-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof.ssa Camilla Virili
c/o V Clinica Medica Endocrinologia
Policlinico Umberto I
Viale Regina Elena 324
00161 Roma
E-mail: camilla.virili@uniroma1.it