

# Terapia sostitutiva tiroxinica in pazienti affetti da carcinoma tiroideo e sindrome di resistenza agli ormoni tiroidei

ANDREA CORSELLO<sup>1</sup>

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

Pervenuto il 17 gennaio 2022.

**Riassunto.** La resistenza agli ormoni tiroidei (RTH) è una sindrome genetica dovuta alla ridotta sensibilità dei tessuti all'azione degli ormoni tiroidei e caratterizzata dalla discrepanza tra i valori ematici di ormoni tiroidei (FT3, FT4) e TSH e della coesistenza di sintomi di ipotiroidismo e ipertiroidismo. Viene descritto il caso di un paziente affetto da carcinoma tiroideo ed RTH, in cui è stato difficile ottenere un buon controllo del TSH dopo la tiroidectomia totale, nonostante la terapia sostitutiva con alte dosi di tiroxina. Questo rappresenta un modello unico per approfondire le alterazioni del meccanismo di feedback nei pazienti con RTH, nonché per ottimizzare il trattamento sostitutivo dei pazienti in cui coesiste una diagnosi di carcinoma tiroideo e sarebbe quindi necessario ottenere un buon controllo dei valori di TSH.

**Parole chiave.** Carcinoma tiroideo, resistenza agli ormoni tiroidei, terapia sostitutiva, tiroxina.

*Thyroxine replacement therapy in patients with thyroid cancer and thyroid hormone resistance syndrome.*

**Summary.** Resistance to thyroid hormone (RTH) is a genetic syndrome defined by an impaired sensitivity to thyroid hormones. It is characterized by discrepancies between the blood levels of thyroid hormones (FT3, FT4) and TSH, and by the coexistence of hypothyroidism and hyperthyroidism symptoms. Here we describe the case of a patient affected with thyroid cancer and RTH in whom it was difficult to obtain a good control of TSH after total thyroidectomy despite high doses of thyroxine replacement therapy. This represents a unique model to improve the understanding of the alterations in the feedback mechanism in patients with RTH and to optimize the replacement therapy in patients with concomitant thyroid cancer who need adequate TSH control.

**Key words** resistance to thyroid hormones, thyroid cancer, replacement therapy, thyroxine.

## Introduzione

Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo essenziale nella regolazione del metabolismo del nostro corpo. La produzione e secrezione tiroidea di triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) è regolata da un sistema di segnali a cascata e feedback negativo che include la secrezione di TRH dall'ipotalamo e di TSH dall'ipofisi<sup>1</sup>. Gli effetti biologici degli ormoni tiroidei dipendono poi dal legame con i loro recettori nucleari. La sindrome di ridotta sensibilità agli ormoni tiroidei include una serie di condizioni in cui l'effetto degli ormoni tiroidei a livello dei tessuti periferici è ridotto. Tra le cause possono esserci disturbi del trasporto, del metabolismo o dell'azione degli ormoni tiroidei<sup>2</sup>. Tra queste, la prima a essere stata descritta, da Refetoff nel 1967, è la sindrome di resistenza agli ormoni tiroidei (RTH) che, nella maggior parte dei casi, è causata da mutazioni del gene della subunità beta del recettore degli ormoni tiroidei (*THRB*)<sup>3</sup>. La principale caratteristica di questa sindrome è la discrepanza tra i valori ematici di ormoni tiroidei (FT3, FT4) e TSH dovuta in questo caso alla ridotta sensibilità dei tessuti all'azione degli ormoni tiroidei<sup>4</sup>. La

presentazione clinica è variabile a seconda del tipo di mutazione e quindi dal grado di resistenza. In generale è spesso presente il gozzo e coesistono sintomi di ipotiroidismo e ipertiroidismo che riflettono il diverso grado di espressione recettoriale dei vari tessuti<sup>5</sup>. Un aspetto molto interessante, seppur raro, riguarda il trattamento sostitutivo e/o TSH-soppressivo con levotiroxina (LT4) in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e affetti da sindrome di ridotta sensibilità agli ormoni tiroidei.

Descriviamo qui il caso di un uomo giunto alla nostra osservazione per sospetto ipertiroidismo in cui è stata posta diagnosi di RTH e successivamente di carcinoma papillifero, per cui è stato sottoposto a tiroidectomia totale.

## Caso clinico

Un uomo di 50 anni veniva inviato dal cardiologo curante per sospetto ipertiroidismo dopo il riscontro di un singolo episodio di fibrillazione atriale e la presenza di gozzo multinodulare (GMN). Clinicamente il paziente si presentava in buone condizioni generali e non assumeva alcuna terapia domiciliare. La pressio-

ne arteriosa e la frequenza cardiaca risultavano nella norma (120/70 mmHg; 80 bpm). Il peso era 74 kg e l'altezza 172 cm (BMI: 25 kg/m<sup>2</sup>).

L'esame obiettivo evidenziava una tiroide, aumentata di volume, con un nodulo palpabile a livello del lobo sinistro. Era presente un fine tremore agli arti superiori. Non c'erano segni di orbitopatia endocrina.

Gli esami ematochimici di routine risultavano nella norma e l'ECG evidenziava un ritmo sinusale senza alterazioni di rilievo. I test di funzione tiroidea documentavano un quadro di ipertiroidismo con inappropriata secrezione di TSH (FT3: 5,8 pg/ml, FT4: 24,7 pg/ml; TSH: 4,3 µU/ml). Gli anticorpi anti-tireoglobulina (anti-Tg), anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-recettore del TSH (TSAb) erano negativi. Dall'anamnesi familiare, si evinceva una storia sostanzialmente analoga con ipertiroidismo e inappropriata secrezione di TSH nella sorella minore. Nel sospetto di una sindrome di ridotta sensibilità agli ormoni tiroidei, e per escludere la diagnosi differenziale di adenoma ipofisario secernente TSH, veniva eseguito un test al TRH che evidenziava una risposta significativa del TSH dopo la somministrazione endovena di 200 µg di TRH (picco di TSH 21,1 µU/ml a 60 minuti). Veniva anche eseguita una RMN diencefalo-ipofisaria che escludeva la presenza di adenomi ipofisari. La diagnosi di RTH veniva confermata dall'esame genetico, che evidenzia una mutazione a livello dell'esone 10 del *THRB*. L'ecografia tiroidea confermava la presenza di GMN con nodulo principale solido, marcatamente ipoecogeno, a margini regolari, delle dimensioni di 24 x 28 x 16 mm (AP x TR x LN), localizzato a livello del lobo sinistro (ACR-TIRADS TR4). L'esame citologico di agoaspirato ecoguidato (FNAB) eseguito sul nodulo dominante, documentava una lesione indeterminata ad alto rischio (TIR3B). Il paziente veniva pertanto sottoposto a tiroidectomia totale e l'esame istologico definitivo documentava un carcinoma papillifero variante classica di 26 mm (pT2Nx). Il paziente iniziava pertanto terapia tiroxinica, con

LT4 137,5 µg die (1,8 mcg/kg) ma, già al primo controllo post-operatorio a circa 3 mesi dall'intervento, era evidente l'impossibilità di ottenere una adeguata TSH soppressione a dispetto dei valori borderline-aumentati di FT4 e normali di FT3 (TSH: 81 µU/ml, FT3: 2,4 pg/ml, FT4 19,3 pg/ml). Poiché il TSH persisteva elevato, la terapia ablativa con radioiodio (RRA) veniva effettuata in corso di terapia tiroxinica. La whole body scintigraphy (WBS) post-trattamento (<sup>131</sup>I 100 mCi) evidenzia solo captazione nella regione anteriore del collo compatibile con residuo locale. Al momento del trattamento con RRA gli esami documentavano (in corso di LT4 137,5 µg die): TSH 77,1 µU/ml, Tg 5,1 ng/ml, ac anti-Tg negativi. La terapia veniva successivamente aumentata gradualmente a 175 mcg die (2,5 µg/kg), garantendo valori di FT3 ed FT4 ai limiti superiori della norma, ma senza ottenere un adeguato controllo del TSH (tabella 1).

Il paziente è stato successivamente sottoposto a un follow-up costante, per escludere la persistenza o ricorrenza di malattia. In particolare, al controllo a 12 mesi dall'intervento chirurgico si documentava una risposta eccellente (secondo i criteri ATA). L'ecografia del collo eseguita a cadenza annuale escludeva la presenza di tessuto residuo o di linfonodi patologici. Le valutazioni periodiche degli esami di funzione tiroidea e di Tg sono sintetizzate nella tabella 1. Gli anticorpi anti-Tg sono risultati sempre negativi durante il follow-up.

## Discussione e conclusioni

Il caso descritto documenta un'associazione tra la rara condizione della resistenza agli ormoni tiroidei (RTH) e il carcinoma differenziato della tiroide.

Il quadro biochimico più caratteristico della sindrome RTH, e presente anche nel caso descritto, è la persistenza di valori inappropriatamente elevati di TSH a fronte di valori normali o elevati di FT3 ed

**Tabella 1.** Esami di follow-up dopo l'intervento di tiroidectomia totale.

Tempo dall'intervento	FT3 (pg/ml) v.n. 2,4-4,2	FT4 (pg/ml) v.n. 8,5-16,5	TSH (µU/ml) v.n. 0,35-3,2	Tg (ng/ml)	Terapia con LT4 (µg/die)
3 mesi	2,4	19,3	81	6,4	137,5 (1,8 µg/kg)
5 mesi (RRA)	-	-	77,1	5,1	137,5 (1,8 µg/kg)
12 mesi	2,7	17,2	63,2	< 0,1	162,5 (2,2 µg/kg)
18 mesi	2,6	16,8	61	< 0,1	175 (2,5 µg/kg)
24 mesi	3,1	18,3	33,9	< 0,1	175 (2,5 µg/kg)
36 mesi	3,0	19,4	55,2	< 0,1	175 (2,5 µg/kg)

Legenda: RRA= radioiodine remnant ablation (terapia ablativa con radioiodio); Tg= tireoglobulina.

FT4. La mancata normalizzazione dei valori di TSH rappresenta il principale stimolo proliferativo a livello dei tireociti determinando, nella quasi totalità dei pazienti, la presenza di GMN. I sottili meccanismi fisiopatologici alla base dell'incapacità, da parte dell'asse, di garantire un adeguato feedback negativo a livello ipotalamo-ipofisario, hanno lasciato supporre che l'ipersecrezione di TRH potesse determinare la comparsa di adenomi ipofisari. Avvalendosi del medesimo ragionamento, si è ipotizzato che la stimolazione cronica dei tireociti da parte del TSH potesse determinare una maggiore insorgenza di carcinoma papillifero della tiroide nei pazienti affetti da RTH. Tuttavia, non è mai stata dimostrata una maggior incidenza di carcinoma papillifero della tiroide nei pazienti affetti da RTH e, in letteratura, sono stati riportati pochi casi di pazienti che, sottoposti a tiroidectomia totale, sono risultati affetti da carcinoma papillifero della tiroide<sup>6</sup>.

L'associazione tra la due condizioni riscontrata nel nostro paziente offre lo spunto a interessanti riflessioni, tra cui appunto il potenziale aumento del rischio neoplastico nelle RTH, e le difficoltà di gestione del carcinoma differenziato della tiroide in pazienti in cui è impossibile ottenere una adeguata TSH-soppressione nonostante i livelli di ormoni tiroidei normali-elevati. In modelli sperimentali di topi knock-in per mutazioni del *THRB* è stato osservato un aumento significativo del rischio di mortalità e morbilità per carcinoma tiroideo, se confrontati con un gruppo di controllo con *THRB* wild-type<sup>7</sup>. Nei suddetti modelli murini affetti da carcinoma tiroideo, il profilo genetico documentava l'attivazione di pathway di segnale indotti dal TSH, come Wnt- $\beta$ -catenin, transforming growth factor- $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  e nuclear factor  $\kappa$ B, mentre il pathway mediato dal PPAR $\gamma$  risultava represso<sup>8</sup>. Nell'uomo alcuni studi hanno documentato un aumento del rischio di cancro della tiroide all'aumentare dei valori di TSH e livelli elevati di TSH si associano a uno stadio più avanzato di malattia<sup>9</sup>. Sulla base delle evidenze precliniche citate e delle caratteristiche della RTH, non si può quindi escludere che i pazienti con RTH abbiano un maggior rischio di sviluppare il carcinoma differenziato della tiroide.

Lo scopo della terapia con tiroxina nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide non è solo sostitutiva, bensì TSH-soppressiva per inibire la possibile crescita TSH-mediata di residui neoplastici. Tuttavia, nei pazienti con RTH il fisiologico meccanismo di feedback è alterato e non è possibile ottenere una adeguata TSH-soppressione nonostante valori normali-elevati di OT. D'altro canto, questa stessa condizione apparentemente sfavorevole ai fini prognostici, può rappresentare un vantaggio in termini di determinazione precoce di una eventuale persistenza o recidiva di malattia, dal momento che il dosaggio della Tg o l'esecuzione del WBS diagnostico possono

essere spesso ottenuti in corso di stimolazione del TSH senza necessità di interrompere la terapia con LT4 e senza l'utilizzo del TSH ricombinante. Questi pazienti rappresentano pertanto un modello unico di gestione del carcinoma differenziato della tiroide in corso di TSH costantemente elevato.

Un'altra importante considerazione riguarda l'elevato dosaggio di LT4 richiesto ai fini di mantenere un "eutiroidismo clinico" con valori normali-elevati di ormoni tiroidei, in assenza di cause di malassorbimento. Come osservato nel nostro paziente i valori di TSH dopo l'intervento di tiroidectomia totale tendono notevolmente a elevarsi rispetto ai valori dosati subito prima dell'intervento nonostante i valori di FT3 ed FT4 raggiunti con l'adeguamento della terapia tiroxinica siano equivalenti a quelli endogeni preoperatori.

Come noto, la tiroide provvede a secernere dal 15 al 20% della T3 circolante. La terapia tiroxinica, che si avvale dell'utilizzo della LT4 sodica, è la terapia di prima scelta nei pazienti ipotiroidei e la conversione da LT4 a T3 avviene nei tessuti periferici grazie all'attività delle deiodinasi. Sono state descritte tre isoforme della deiodinasi: la deiodinasi di tipo 2 (D2), espressa nell'ipofisi, nell'encefalo, del tessuto adiposo bruno e degli organi riproduttivi, è quella che incide maggiormente sulla conversione da T4 a T3 rimuovendo un residuo di iodio dall'anello fenolico (esterno) della T4. Il ruolo della D2 a livello del tessuto nervoso è fondamentale anche perché determina la concentrazione intracellulare di T3 a livello ipotalamico e ipofisario, fondamentale nel regolare la secrezione di TRH e TSH<sup>10</sup>. La deiodinasi di tipo 3 (D3), espressa negli adulti soprattutto a livello del sistema nervoso centrale e nella placenta, inattiva T4 e T3 desiodando l'anello tirosinico (interno) e quindi, in condizioni di ipertiroidismo, limita il possibile effetto di una eccessiva disponibilità di T4. All'opposto, in condizioni di ipotiroidismo, una ridotta attività della D3 consente di mantenere adeguati livelli di T3 circolanti. La deiodinasi di tipo 1 (D1) è espressa principalmente a livello di ipofisi, tiroide, fegato e rene ed è l'unica che può agire come desiodasi sia dell'anello esterno che interno. La conversione da T4 a T3 da parte della D1 contribuisce in modo significativo alla quota di T3 circolante<sup>10</sup>.

Nei pazienti con RTH affetti da ipotiroidismo post-chirurgico la somministrazione di LT4 non sopprime adeguatamente il TSH che sale in modo "inappropriato" rispetto ai valori preoperatori, a dispetto di concentrazioni normali-elevate di ormoni tiroidei. Questa situazione può essere spiegata ipotizzando che nei pazienti affetti da RTH l'alterazione prolungata dei livelli degli ormoni tiroidei si associ a un'alterazione nell'attività delle deiodinasi e in particolare a una ridotta attività della D2 e a un aumento dell'attività della D3. In questo contesto, potrebbe essere la

ridotta conversione da T4 a T3 D2-dipendente a livello ipofisario insieme alla mancanza della quota di T3 direttamente prodotta dalla tiroide, che viene meno dopo la tiroidectomia totale, a determinare l'ulteriore aumento dei valori di TSH. A supporto di questa ipotesi è stato osservato nell'uomo e in modelli murini di soggetti sani nati da madri con mutazioni del *THRB*, e quindi esposti a livelli elevati di FT3 ed FT4 in utero, una ridotta sensibilità centrale agli ormoni tiroidei che persisteva anche durante la vita adulta<sup>11</sup>. Inoltre, nell'ipofisi dei topi sani nati da "madri" con mutazione *THRB* è stata dimostrata un'aumentata attività della D3<sup>11</sup>. Ulteriori studi sono necessari per approfondire questo meccanismo fisiopatologico. Infatti, dal momento che la quota di T3 circolante deriva solo in parte dalla attività della D2, ma è influenzata da altri fattori (come per esempio la D1), una semplice misurazione degli ormoni tiroidei (OT) circolanti non è sufficiente a dimostrare l'alterazione della funzione della D2. Inoltre, non è possibile escludere a priori che possano coesistere in pazienti affetti da RTH da mutazione del *THRB* anche difetti ereditari nell'attività delle deiodinasi. Questi sono stati recentemente inclusi nelle sindromi di ridotta sensibilità agli ormoni tiroidei e rappresentano un modello interessante per studiare l'adeguatezza della terapia sostitutiva nei pazienti "non a target" nonostante un'adeguata supplementazione di tiroxina<sup>12</sup>.

Questo caso riassume la particolarità di gestione di un paziente affetto da carcinoma tiroideo in condizioni di TSH costantemente elevato. L'elaborato meccanismo di feedback nella RTH potrebbe spiegare l'ulteriore incremento dei valori di TSH dopo tiroidectomia totale probabilmente causato da una alterazione dell'attività delle deiodinasi nei pazienti con RTH. Questa condizione potrebbe in linea teorica aumentare il rischio di persistenza o recidiva di malattia ed è quindi necessario assicurare a questi pazienti un follow-up più stretto. Anche se teoricamente potrebbe essere possibile ottenere un valore "adeguato" di TSH incrementando di molto la dose di tiroxina, nella pratica clinica questo non viene fatto per evitare la comparsa di sintomi di ipertiroidismo (aritmie e osteoporosi). Nel nostro paziente, infatti, i tentativi di aumentare ulteriormente il dosaggio di tiroxina sono stati limitati dalla comparsa di palpazioni. Inoltre, è stato proposto l'utilizzo di una terapia sostitutiva combinata T4+T3 come alternativa per sopprimere il TSH ma al momento non ci sono dati conclusivi che supportino questo approccio ed è difficile disegnare studi di validazione dato il numero esiguo di pazienti arruolabili<sup>13</sup>.

In questo caso di carcinoma tiroideo è stata ottenuta una risposta eccellente alla terapia, indipendentemente dallo scarso controllo del TSH e suggerisce, almeno nei pazienti a "basso rischio", di privilegiare una terapia sostitutiva ben tollerata.

*Conflitto di interessi:* l'autore 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

- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94: 355-82.
- Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, et al. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Thyroid* 2014; 24: 407-9.
- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 279-94.
- Campi I, Covelli D, Moran C, et al. The differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol* 2020; 11: 432.
- Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR $\alpha$  and TR $\beta$  isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 3: 8.
- Vinagre J, Borges F, Costa A, et al. Differentiated thyroid cancer in patients with resistance to thyroid hormone syndrome. A novel case and a review of the literature. *Front Mol Biosci* 2014; 1: 10.
- Suzuki H, Willingham MC, Cheng SY. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid* 2002; 12: 963-9.
- Ying H, Suzuki H, Furumoto H, et al. Alterations in genomic profiles during tumor progression in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1467-79.
- McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2682-92.
- Paragliola RM, Corsello A, Concolino P, et al. Iodothyronine deiodinases and reduced sensitivity to thyroid hormones. *Front Biosci* 2020; 25: 201-28.
- Srichomkwun P, Anselmo J, Liao XH, et al. Fetal Exposure to High Maternal Thyroid Hormone Levels Causes Central Resistance to Thyroid Hormone in Adult Humans and Mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3234-40.
- Torlontano M, Durante C, Torrente I, et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 910-3.
- Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: a focused review. *Front Endocrinol* 2021; 12: 656551.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Andrea Corsello

Dipartimento di Medicina e Chirurgia traslazionale

Policlinico Universitario "A. Gemelli"

Largo Francesco Vito 1

00168 Roma

E-mail: andreacorsello92@gmail.com