

Terapia ormonale sostitutiva dopo tiroidectomia totale. Il trattamento ormonale combinato può essere considerato efficace strumento di adeguatezza metabolica? Risultati preliminari

M. BONONI, G. DE TOMA, M. SCARPINI, M. MICCINI, A. DE CESARE,
M. MEUCCI, S. AMORE BONAPASTA, A. CELOTTO¹, A. TOCCHI

RIASSUNTO: Terapia ormonale sostitutiva dopo tiroidectomia totale. Il trattamento ormonale combinato può essere considerato efficace strumento di adeguatezza metabolica? Risultati preliminari.

M. BONONI, G. DE TOMA, M. SCARPINI, M. MICCINI, A. DE CESARE,
M. MEUCCI, S. AMORE BONAPASTA, A. CELOTTO, A. TOCCHI

Introduzione. Sebbene la terapia con T4 sia considerata un trattamento sostitutivo efficace nella maggior parte dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, una terapia combinata di T4 e T3 è stata proposta come trattamento sostitutivo alternativo, in grado di riprodurre in modo più fedele la fisiologia della ghiandola tiroidea. Per tale motivo abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico sugli effetti del trattamento sostitutivo combinato di T4 e T3 in soggetti sottoposti a tiroidectomia totale.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale per patologia non neoplastica ed in cura con trattamento ormonale sostitutivo con T4. Si è modificata la terapia somministrando un trattamento combinato di T3 e T4 in rapporto 1 a 16. Al momento dell'arruolamento (T0), dopo 30 giorni (T1) e dopo 60 giorni (T2), sono stati valutati parametri clinici, effetti indesiderati del trattamento e percezione dello stato di salute (questionario valutativo SF36).

Risultati. Non ci sono state differenze da T0 a T2 per quanto riguarda peso corporeo, frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Si è riscontrata una diminuzione dei valori medi di colesterolo totale (3 mg/dL) e trigliceridi (3,29 mg/dL), non statisticamente significativa. I principali effetti collaterali a T0 sono stati: sonnolenza (25 casi), cefalea (22), nervosismo (21), astenia (17), diminuzione della libido (11), tremori (8), palpitazioni (8) e nausea (6). Da T0 a T2 la presenza di nervosismo è passata da 21 pazienti a 13; la cefalea da 22 pazienti a 13; l'astenia da 17 a 8 pazienti ($P < 0.05$); la sonnolenza da 25 a 15 pazienti ($P < 0.05$). Per quanto riguarda il questionario, nel sub-score sulla percezione generale dello stato di salute si è registrata un'evoluzione positiva del parametro, anche se statisticamente non significativa.

Discussione e conclusioni. La terapia sostitutiva con T4 è dimostrata efficace, tuttavia permangono disturbi che creano discomfort in una quota di malati. Nella continua ricerca volta al miglioramento

SUMMARY: Hormone replacement therapy after total thyroidectomy. Can the combined treatment be considered effective to get metabolic adequacy? Preliminary results.

M. BONONI, G. DE TOMA, M. SCARPINI, M. MICCINI, A. DE CESARE,
M. MEUCCI, S. AMORE BONAPASTA, A. CELOTTO, A. TOCCHI

Introduction. Even if T4 is standard treatment for hypothyroidism after thyroidectomy, a treatment with T4 plus T3 has been proposed as an alternative reproducing carefully the physiology of the thyroid. We performed an observational study about the effects of the combined replacement therapy with T4 and T3 in patients who underwent total thyroidectomy.

Patients and methods. Fifty thyroidectomized patients (not for cancer), in T4 replacement therapy, were included in the study. Such a therapy has been changed by administering T3 and T4 in proportion 1/16. Adverse effects, clinical parameters and general health perceptions (SF36 Questionnaire) have been considered at the time of enrollment (T0), after 30 days (T1) and after 60 days (T2).

Results. No differences in weight, cardiac frequency and blood pressure have been found between T0 and T2.

A not statistically significant reduction has been found in total cholesterol (3 mg/dL) and triglycerides (3.29mg/dL) levels.

A reduction of complaints referred by the patients at T0 has been revealed in T2: anxiety from 21 to 13 patients; headache from 22 to 13; tiredness from 17 to 8 ($p < 0.05$); sleepiness from 25 to 15 ($p < 0.05$).

About the questionnaire, in the General Health Perception sub-score has been found a not significant increase of the parameter.

Discussion and conclusions. T4 replacement therapy is of proved efficacy, notwithstanding some complaints afflict a share of patients.

To improve the quality of life of these patients, we consider relevant the reduction of complaints and the improvement of well-being and cognitive function obtained by the combined T4 and T3 treatment.

"Sapienza", Università di Roma, Policlinico Umberto I
Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"
(Direttore: Prof. A. Tocchi)

¹ Complesso Ospedaliero S. Giovanni Addolorata, Roma

² Dipartimento Apparato Cardiocircolatorio
(Direttore: Prof. A. Boccanello)

Relazione presentata in occasione del "XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinochirurgia"
Palermo, 24-26 giugno 2010

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

to della qualità della vita dei pazienti, appare rilevante la diminuzione di tali effetti e il miglioramento del tono dell'umore che riscontriamo con l'utilizzo della terapia combinata. Inoltre, sebbene l'approvvigionamento di T3 attraverso la conversione periferica tissutale del T4 sia congruo in condizioni funzionali normali, è utile notare come condizioni patologiche intercorrenti ed alterazioni para-fisiologiche indotte dalla senescenza siano condizioni capaci di interferire negativamente sull'efficienza dei processi enzimatici, sui quali si basa la monoterapia con T4. I risultati di questo studio preliminare incoraggiano lo sviluppo di ulteriori ricerche su un più ampio numero di pazienti.

Moreover, even if the production of T3 from T4 usually ensures euthyroidism in all tissues, contemporary pathologies and alterations determined by the oldness can disturb the enzymatic activity, which is the essential requirement of T4 therapy. These preliminary findings in a small group of patients encourage further studies on a larger patient population.

KEY WORDS: Tiroidectomia - Trattamento combinato - Eutiroidismo.
Thyroidectomy - Combined treatment - Euthyroidism.

Introduzione

Il trattamento attualmente raccomandato per l'ipotiroidismo secondario alla tiroidectomia totale per patologia non neoplastica è la somministrazione a vita di T4 a dosi sostitutive. Il razionale del trattamento sostitutivo condotto solo con T4 si basa sul convincimento che la conversione periferica di T4 in T3 sia in grado di ristabilire concentrazioni di questi due ormoni in rapporto fisiologico nei tessuti bersaglio. Ad oggi non è dimostrata nei vari tessuti una uguale capacità di conversione. Tenuto conto che il 20% di T3 circolante è secreto direttamente dalla tiroide, sarebbe quindi ipotizzabile che alcuni distretti possano essere carenti di T3 qualora la sua biodisponibilità fosse affidata esclusivamente alla desiodazione periferica di T4. La terapia con T4 risulta efficace nella maggior parte dei pazienti, ma per riprodurre in modo più fedele la fisiologia della ghiandola tiroidea è stata proposta una terapia combinata di T4 e T3. Per verificare le potenzialità di tale trattamento abbiamo condotto uno studio osservazionale in soggetti sottoposti a tiroidectomia totale nei quali era in corso un trattamento con solo T4.

Pazienti e metodi

Sono stati arruolati, con criterio di randomizzazione semplice, 50 pazienti, in eutiroidismo iatrogeno, già sottoposti a tiroidectomia totale ed in cura presso il nostro centro per la diagnosi precoce e la cura delle malattie della tiroide. Sono stati considerati come criteri di inclusione: pregressa patologia tiroidea non neoplastica; monoterapia sostitutiva con T4; età tra 18 e 65 anni; consenso informato al protocollo terapeutico. Sono stati esclusi pazienti con associate patologie endocrine e cardiovascolari e in altro concomitante trattamento farmacologico. Sono stati somministrati T3 e T4 in rapporto 1:16 (1.48 mcg T3/25 mcg T4). Sono stati valutati i seguenti parametri: peso corporeo; altezza; frequenza cardiaca; pressione arteriosa; valori plasmatici di TSH, fT3, fT4; colesterolo totale, HDL, LDL; trigliceridi; ECG. È stata verificata la presenza e/o successiva

insorgenza di: palpitazioni; nervosismo; tremori; nausea; cefalea; astenia; sonnolenza; diminuzione della libido; impotenza. Tutti questi elementi sono stati presi in considerazione all'arruolamento (T0), dopo 30 giorni (T1) e dopo 60 giorni (T2). I pazienti hanno compilato, in T0 e T2, un questionario sul proprio stato di salute (SF 36 Questionnaire, Apolone et al. 1997, progetto IQOLA). L'analisi statistica è stata eseguita con il software di elaborazione statistica SAS e le variabili quantitative sono state analizzate con il test T di Student, le qualitative con il test del Chi².

Risultati

È stato analizzato un campione di 50 pazienti, 38 femmine e 12 maschi, di età compresa tra 26 e 61 anni (media 43). La dose media die di T4 somministrata all'arruolamento era di 129.38 mcg (75- 250 mcg). La nuova terapia ha previsto una dose die media di T4 pari a 118.5 mcg/die (75-225 mcg/die) e di T3 pari a 9.6 mcg/die (6-18 mcg/die). I valori medi di TSH e di FT4 hanno mostrato una leggera diminuzione sia in T1 che in T2, rispettivamente di 0.11 e 0.31 micU/ml e di 0.49 e 0.35 ng/ml, mentre quelli di FT3 sono rimasti sostanzialmente invariati. Le concentrazioni lipidiche hanno mostrato un moderato decremento, seppur senza differenze statisticamente significative tra T0, T1 e T2. Peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca si sono mantenute stabili. Nel corso dello studio si è potuta osservare una riduzione di alcuni eventi avversi riferiti dai pazienti in T0: nervosismo da 21 a 13 casi; cefalea da 22 a 13; astenia da 17 a 8 (P <0.05); sonnolenza da 25 a 15 (P <0.05). Non si è verificato alcun effetto collaterale grave e la terapia è stata sospesa in un solo caso per riferite palpitazioni in T1, cui peraltro non erano associate alterazioni clinicamente rilevabili. La valutazione del questionario SF 36 ha evidenziato, tra i vari sub-score, differenze significative in termini negativi per il social functioning e in termini positivi per general health.

Discussione

Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale viene a instaurarsi uno stato di ipotiroidismo grave, che impone la terapia ormonale sostitutiva a vita. La biodisponibilità di T3 deriva da due eventi metabolici: sintesi ghiandola e conversione periferica di T4, con un rapporto quantitativo della secrezione di T3 e T4 pari a 1:14 (1-5). Per questo motivo è stata proposta, in alternativa alla iodoterapia con T4 un trattamento combinato che prevede la contemporanea somministrazione di T3 e di T4 in rapporto fisiologico. L'obiettivo di questo approccio sarebbe quello di annullare le carenze ormonali riproducendo uno stato di eutiroidismo il più vicino possibile a quello fisiologico, ottenendo una concentrazione ematica di T3 di pronta disponibilità che integri la quota derivata dalla desiodazione di T4. Non tutti i tessuti del nostro organismo hanno pari capacità di convertire T4 in T3, quindi questa impostazione terapeutica rappresenterebbe la concreta possibilità di evitare una carenza di T3 in alcuni distretti funzionali, soprattutto quando alla assenza della quota pronta di T3 concomiti una inadeguata capacità desiodativa (6-9). Inoltre T3 e T4 differiscono per emivita, picco di efficacia e percentuale di assorbimento intestinale e in determinate condizioni può esserne ostacolato l'assorbimento gastroenterico, riducendo l'efficacia della dose somministrata soprattutto se in corso di terapia non combinata (10-12). L'assorbimento di T4 può essere ridotto, se la somministrazione avviene non a digiuno o in concomitanza di altri farmaci, fortemente inibito da condizioni patologiche a carico dell'apparato gastrointestinale, quali infezione da *Helicobacter Pylori*, gastrite cronica atrofica, morbo celiaco, parassitosi e malattie infiammatorie intestinali (13). Esistono inoltre condizioni non patologiche in cui l'organismo necessita di un maggior apporto ormonale, prima fra tutte la gravidanza, durante la quale, nel I e II trimestre, il fabbisogno giornaliero di T4 incrementa di circa il 47% (14). Nonostante un trattamento sostitutivo con solo T4 ben condotto, in una percentuale di casi non trascurabile, i valori di T3 circolante risultano comunque inferiori alla norma (1-3, 8, 10). Alcuni pazienti, seppure con concentrazioni plasmatiche ormonali normali, lamentano discomfort neuropsicologico: variabilità dell'umore, facilità alla malinconia, sonnolenza, riduzione del grado di attenzione e affaticabilità (15-17). Una possibile, parziale, spiegazione di questo dato e del riscontro empirico di una migliore cenestesi nei pazienti sottoposti a ormonoterapia combinata, potrebbe essere un'alterazione ereditaria del gene DIO2 (18-20), che interverrebbe, oltre che nel feedback tra TSH e TRH, anche nella conversione tissutale di T4 in T3 (18-23). Alcuni soggetti in terapia sostitutiva con T4 presentano un aumen-

to dei lipidi plasmatici, un aumento del peso corporeo e, meno frequentemente, intolleranza al freddo (1-3, 6-9).

Tra 1995 e il 1999 Obregon ha condotto, sul ratto, una serie di studi sulla terapia combinata, che hanno confermato la validità dei presupposti teorici riguardanti questo tipo di ormonoterapia (6-9). A questa esperienza sperimentale hanno fatto seguito numerosi studi clinici in cui è stata comparata l'efficacia del trattamento combinato con la monoterapia con T4 (1-4). Tali esperienze hanno evidenziato nei pazienti sottoposti a monoterapia un aumento delle concentrazioni plasmatiche di FT4, rispetto a quelle rilevate nei pazienti in terapia combinata, sebbene per entrambi gli schemi terapeutici non siano stati registrati effetti collaterali rilevanti. Inoltre nei pazienti in monoterapia non è infrequente il riscontro di concentrazioni plasmatiche di FT3 lievemente ridotte, la cui correzione comporta lievi eccessi posologici di T4 (1-3). Non sono emerse significative differenze tra i due gruppi riguardo agli obiettivi primari, ad eccezione di una preferenza dei pazienti stessi per la terapia combinata, cui non è corrisposta una variazione significativa dei test psicometrici (6-8). I pazienti trattati con basse dosi di T3 in aggiunta al T4 hanno riferito un miglioramento delle funzioni neuropsicologiche, in particolare del tono dell'umore, non associato ad alcuna riduzione di beneficio rispetto al trattamento con solo T4 (1-4, 6-8, 16, 23). In corso di monoterapia l'approvvigionamento di T3 attraverso la conversione periferica tissutale di T4 è congruo in condizioni funzionali normali. Viceversa le malattie epatiche, renali e gastrointestinali, soprattutto se croniche, nonché le alterazioni para-fisiologiche indotte dalla senescenza possono ostacolare i processi enzimatici, costituendo un evidente limite della terapia sostitutiva non combinata. I dati epidemiologici e demografici, aumento di giovani sottoposti a tiroidectomia totale e allungamento della vita media, rafforzano l'impatto di tale limite. Dalla pratica clinica emergono evidenze riguardo all'estrema variabilità soggettiva della risposta metabolica. Questa pone un limite a tutti gli studi clinici fin ora condotti, attuati nell'indisponibilità di una preparazione farmaceutica di T3 che consenta una fine modulazione della dose e quindi una personalizzazione della terapia (1-4, 6). Molti Autori hanno auspicato di poter disporre di un preparato a base di T3 con caratteristiche di estrema maneggevolezza posologica con cui, adeguatamente testato, aprire nuovi orizzonti alla terapia combinata (9-12, 24-26).

Conclusioni

Il nostro studio, pur con i limiti di uno studio osservazionale su un numero limitato di casi, ci consente di affermare che una preparazione in gocce di T3 ha

reso possibile svincolare la posologia da rigidi rapporti ponderali, fisiologici o para-fisiologici, rendendo il trattamento modulabile sulle specifiche risposte metabolico-funzionali di ciascun paziente. I risultati ottenuti, sebbene preliminari e meritevoli di una ulteriore verifica su numeri maggiori e con criteri di randomizzazione pro-

spettica in doppio cieco, sembrerebbero attribuire alla terapia combinata, così condotta, un certa utilità sul piano clinico e un buon riscontro da parte dei soggetti trattati, questo grazie alle sue prerogative di adeguatezza terapeutica nel consentire un ripristino personalizzato dei valori degli ormoni tiroidei circolanti.

Bibliografia

1. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Endert E, van Weert HC, Wiersinga WM. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2666-74.
2. Benevicius R, Cazanavicius C, Zelenkivicius R, Prange AJ jr, Effects of thyroxine as compared with thyroxine-plus-triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *New Eng J Med* 1999; 340:424-9.
3. Clyde PW, Larari AE, Getka EJ, Shaker KM, Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism A Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2003;290:2952-2958.
4. American Association of Clinical Endocrinologists 2002 American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism *Endocr Pract*.
5. Danzi S, Klein I. Potential uses of T3 in the treatment of human disease. *Clin Cornerstone*. 2005;7 Suppl 2:S9-15.
6. Obregón M J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *Escobar-Morreale HF, Clin Invest*. 1995; 96(6): 2828-2838.
7. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregon MJ, Morreale de Escobar G Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat *Endocrinology* 1996; 137:2490-2502.
8. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernández A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Regulation of Iodothyronine Deiodinase Activity as Studied in Thyroidectomized Rats Infused with Thyroxine or Triiodothyronine *Endocrinology* 1997; 138: 2559-2568.
9. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-Triodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of hormone. Which are the regulatory mechanism? *Biochimie* 1999; 81:453-462.
10. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J, Thyroid Hormone Replacement Therapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Trial Comparing L-Thyroxine plus Liothyronine with L-Thyroxine Alone *Ann Intern Med* 2005; 142:412-424.
11. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Treatment of Hypothyroidism with Combinations of Levothyroxine plus Liothyronine *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4946-4954.
12. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ, Triiodothyronine Levels in Athyreotic Individuals During Levothyroxine Therapy *JAMA* 2008; 299:769-777.
13. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B, Thyroxine in Goiter, Helicobacter pylori Infection, and Chronic Gastritis N. *Engl J Med* 2006; 354:1787-95.
14. Erik K. Alexander, M.D., Ellen Marqusee, M.D., Jennifer Lawrence, M.D., Petr Jarolim, M.D., Ph.D., George A. Fischer, Ph.D., and P. Reed Larsen, M.D. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism 2004; 15: 351:241-249.
15. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM, Psychological well-being in patients on "adequate" doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study *Clin Endocrinol* 2002; 57:577-585.
16. Engum A, Bjorjo t, Mykletum A, Dahl A, An association between depression, anxiety and thyroid function a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:27-43.
17. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM Cognitive functioning well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism *Eur J Endocrinol* 2005; 153:747-753.
18. Bianco AC, Salvatore D, Gereben b, Berry MJ, Larsen PR, Biochemistry, cellular and molecular biology, and psychological roles of the iodothyroxine selenodeiodinases *Endocri Rev* 2002; 23:38-89.
19. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM, Partial Substitution of Thyroxine (T₄) with Tri-Iodothyronine in Patients on T₄ Replacement Therapy: Results of a Large Community-Based Randomized Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:805-12.
20. Panicker V, Saravanan P, vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM, Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients *J Endocrinol Metab* 2009; 94:1623-1629.
21. Geffner DL, Azukizawa M, Hershman JM Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyroxine and augments thyrotropin secretion in man *J Clin Invest* 1975; 55:224-229.
22. Saberi M, Sterling FH, Utiger RD, Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man *Clin Invest* 1975; 55:218-223
23. Kim BW, Bianco AC For same L-thyroxine replacement might not enough: a genetic rationale 2009; 94:1521-1523.
24. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT Does a Combination Regimen of Thyroxine (T₄) and 3,5,3'-Triiodothyronine Improve Depressive Symptoms Better Than T₄ Alone in Patients with Hypothyroidism? Results of a Double-Blind, Randomized, Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551-4555.

25. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, Kirsch G, Sanger E, Engel G, Hamm AO, Nauck M, Meng W, Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14: 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism Clin Endocrinol 2004; 60: 750-757.
 26. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Chew GT, Bhagat MC, Cussons AJ, Combined Thyroxine/Liothyronine Treatment Does Not Improve Well-Being, Quality of Life, or Cognitive Function Compared to Thyroxine Alone: A Randomized Controlled Trial in Patients with Primary Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4543-4550.
-