

Ipotiroidismo che fortuna!

Un uomo di 72 anni giungeva in ambulatorio di Endocrinologia per insorgenza di dislipidemia. Il paziente da circa un anno aveva ricevuto diagnosi di tumore neuroendocrino pancreatico associato a secondarismi epatici e da allora era in terapia con analoghi della somatostatina (lanreotide 120 mg una fiala ogni 28 giorni). La TC total body con mdc eseguita dopo 6 mesi di terapia mostrava progressione di malattia a livello epatico e per tale motivo era stata iniziata terapia con sunitinib al dosaggio di 37,5 mg al giorno. Dopo circa 4 mesi di terapia il paziente iniziava a lamentare sintomi quali astenia, sonnolenza, facile affaticabilità, stipsi e aumento ponderale. All'esame obiettivo presentava lievi edemi declivi e periorbitali, cute secca e fredda, pressione arteriosa 90/60 mmHg e frequenza cardiaca 62 bpm. L'addome si presentava trattabile con ottusità alla percussione a livello della fossa iliaca e del fianco sinistro. Gli esami ematochimici generali, oltre ai livelli aumentati di colesterolo e trigliceridi, mostravano la presenza di anemia normocitica e normocromica. In considerazione della storia clinica e dell'esame obiettivo, dell'anamnesi farmacologica e degli esami preliminari veniva richiesta una valutazione della funzione tiroidea, che mostrava un quadro di ipotiroidismo e positività all'autoimmunità tiroidea.

Analita	Valore trovato	Valori normali
TSH (uUI/ml)	18.0	0.35 - 4
FT4 (ng/dl)	0.42	0.7 – 1.48
AbTPO (U/L)	1354	<5.61
AbTG (U/L)	678	<4.11
Colesterolo totale (mg/dl)	278	120 - 220
HDL (mg/dl)	25	35 - 80
Trigliceridi (mg/dl)	234	50 - 180
LDLc	206.2	<130

È stato inoltre eseguita un'ecografia tiroidea, che mostrava ghiandola tiroidea in sede, volume nei limiti nella norma e parenchima con ecogenicità disomogenea.

Su queste basi qual è la procedura più appropriata da seguire per il trattamento di questo paziente?

- 1) *Prescrivere L-tiroxina ed eseguire successiva rivalutazione della funzione tiroidea e del profilo lipidico*
- 2) *Prescrivere iodio e selenio e ripetere dosaggio di TSH e FT4 dopo 6 settimane*
- 3) *Prescrivere statina*
- 4) *Prescrivere L-tiroxina e sospendere sunitinib*

La risposta esatta è la n° 1:

Prescrivere L-tiroxina ed eseguire successiva rivalutazione della funzione tiroidea e del profilo lipidico

Perché

Per la gestione dell'ipotiroidismo indotto da sunitinib si raccomanda di trattare i pazienti in base a quanto previsto dalla pratica clinica standard (1). Come raccomandato dalle linee guida dell'American Thyroid Association, l'inizio dell'assunzione di L-tiroxina è raccomandato quando il TSH è > 10 uUI/ml o tra 5 e 10 uUI/ml con sintomi clinici compatibili con ipotiroidismo (2) (risposta 2 e 3 errate, perché non includono terapia con L-tiroxina). Le disfunzioni tiroidee non rappresentano un motivo di sospensione o riduzione della posologia del sunitinib, in quanto recenti studi hanno riscontrato una correlazione diretta tra tossicità ed efficacia del trattamento con sunitinib (risposta 4 errata). In particolare, i pazienti oncologici che sviluppavano ipotiroidismo sunitinib-indotto avevano una migliore sopravvivenza libera da progressione di malattia, rispetto ai pazienti eutiroidei. Per tale motivo è stato proposto l'ipotiroidismo come marcatore di efficacia della terapia con sunitinib. All'ipotiroidismo severo si può associare dislipidemia. Se quest'ultima non è di particolare rilievo, o se è verosimile un miglioramento dopo correzione dell'ipotiroidismo come in questo caso, la dislipidemia dovrà essere rivalutata una volta ottenuta una condizione di eutiroidismo. La terapia ipolipemizzante andrà iniziata in caso di persistenza di elevati valori lipidici, sulla base delle linee guida dell'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC). Queste raccomandano la terapia con statine se il valore delle c-LDL è oltre 190 mg/dL (3). Un numero crescente di studi preclinici ed epidemiologici sostiene che i farmaci ipolipemizzanti, in particolare le statine, non solo migliorano il quadro lipidico ma presentano anche proprietà antitumorali che si esplicano attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare, l'attivazione dell'apoptosi e la riduzione dello sviluppo di metastasi (4). Tale effetto è stato dimostrato su diversi tipi di tumore e solo recentemente anche nei tumori neuroendocrini (5).

Bibliografia di riferimento

1. Pfizer: Sutent prescribing information. Available from: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent.pdf
2. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, & American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18:988–1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
3. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines. *Circulation*, 129: S1–S45.

<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>

4. Gauthaman, K., Fong, C. Y., & Bongso, A. (2009). Statins, stem cells, and cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 106:975–983. <https://doi.org/10.1002/jcb.22092>
5. Herrera-Martínez, A. D., Pedraza-Arevalo, S., L-López, et al (2019). Type 2 Diabetes in Neuroendocrine Tumors: Are Biguanides and Statins Part of the Solution? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104:57–73. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01455>

Autori

Virginia Zamponi, Antongiulio Faggiano

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Azienda Ospedaliera
Universitaria Sant'Andrea, Università La Sapienza Roma

virginia22.zamponi@gmail.com

antongiulio.faggiano@uniroma1.it