

# LT4 nel trattamento del nodulo tiroideo: pro e contro

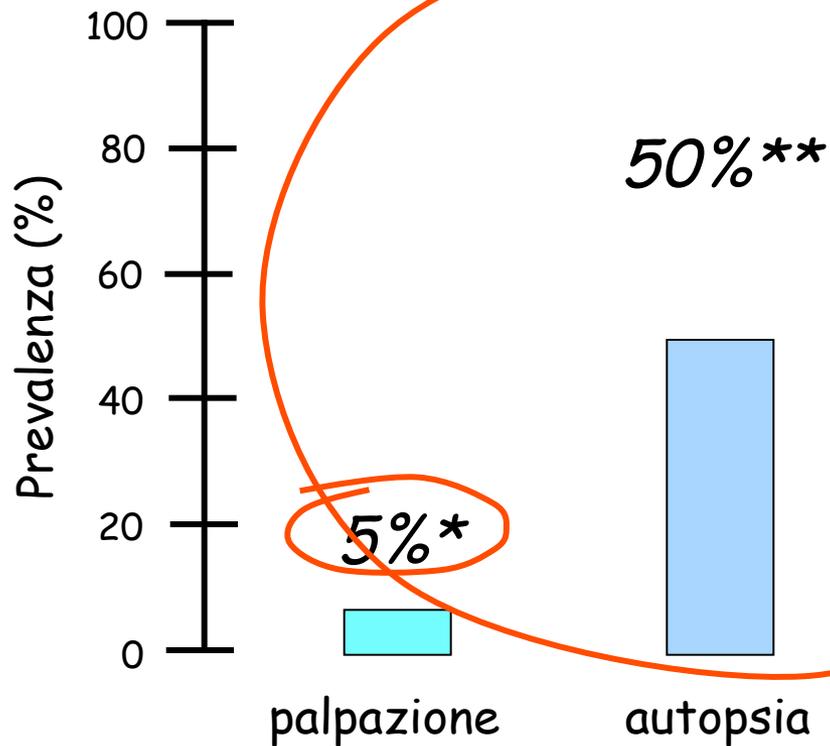
*Rocco Bruno*

*Unità Operativa Complessa di  
Endocrinologia*

**Ospedale di Tinchi-Pisticci (MT)**

**Matera, 9-10 Maggio 2014**

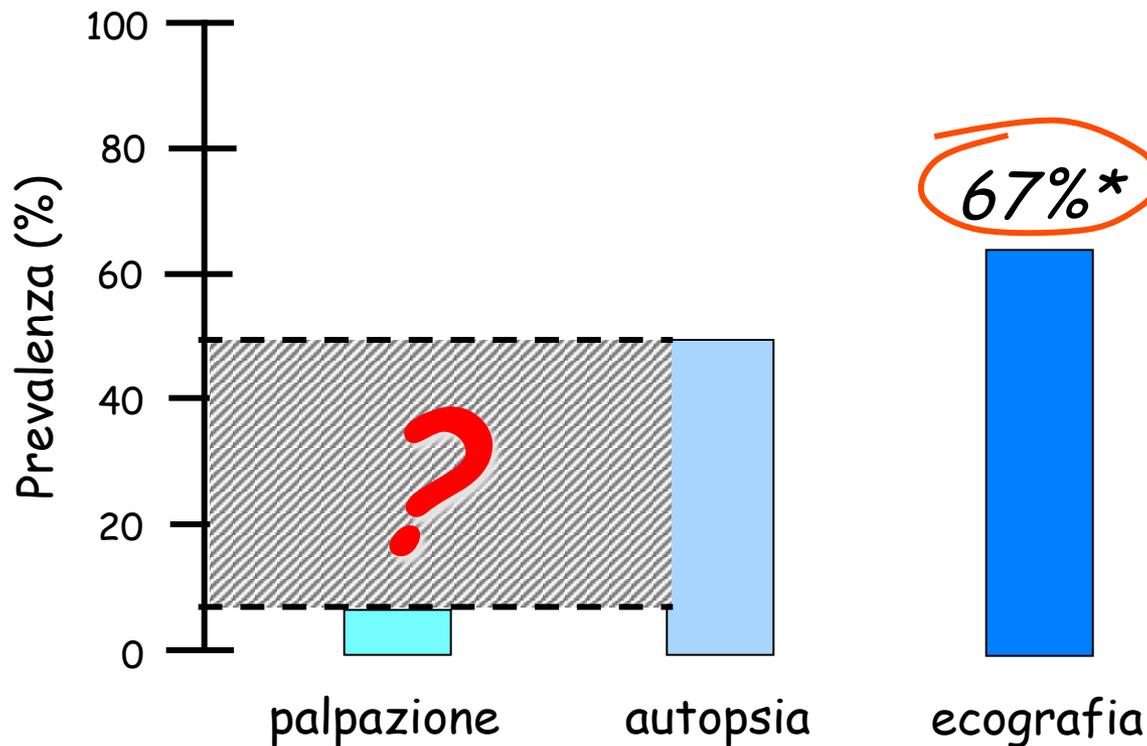
# Epidemiologia: *prevalenza*



\* Tunbridge WM, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1977

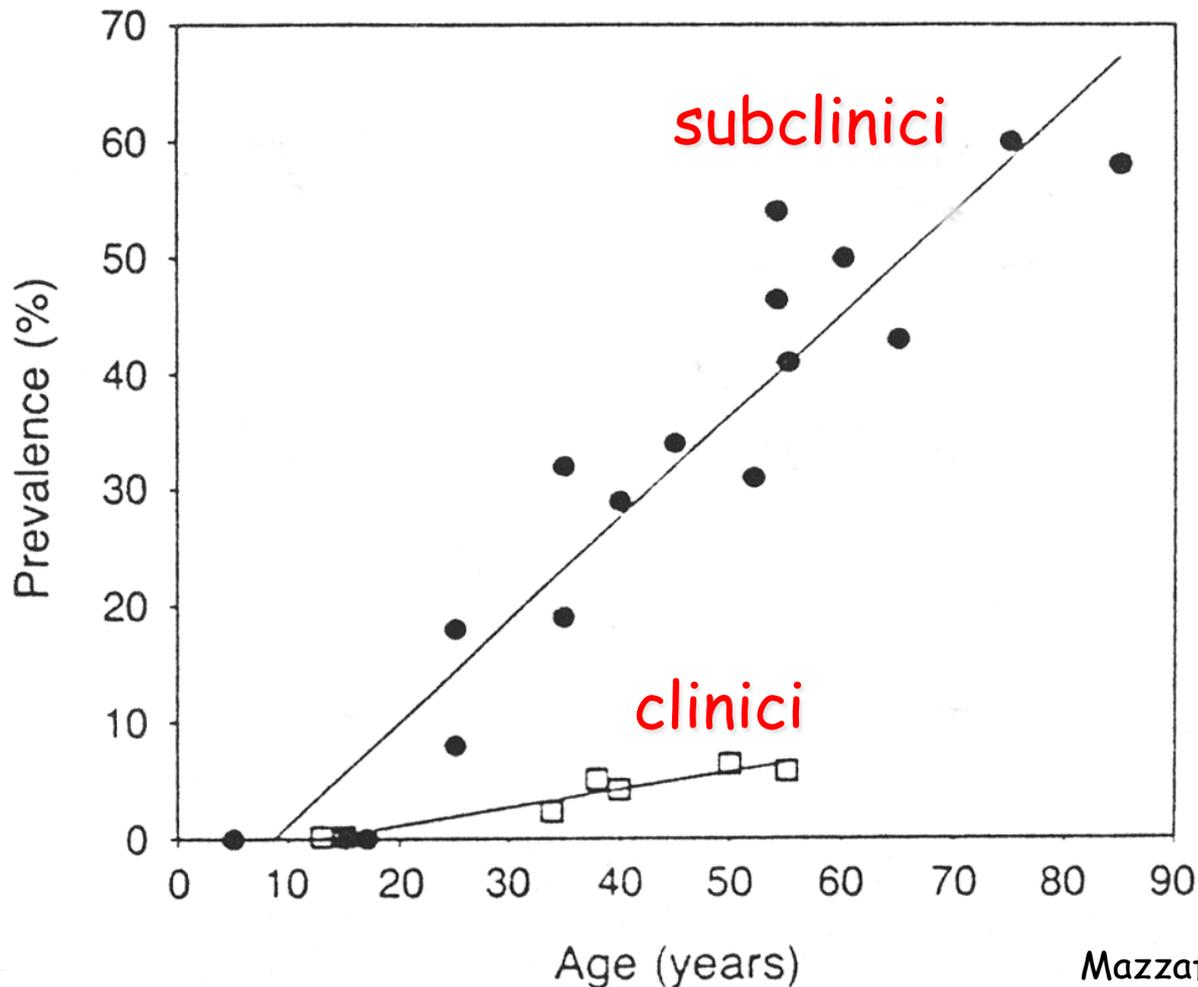
\*\* Mortensen JD, *J Clin Endocrinol Metab*, 1955

# Epidemiologia: *prevalenza*



*L'introduzione dell'ecografia nella pratica clinica ha "svelato" la presenza di noduli **cl clinicamente silenti***

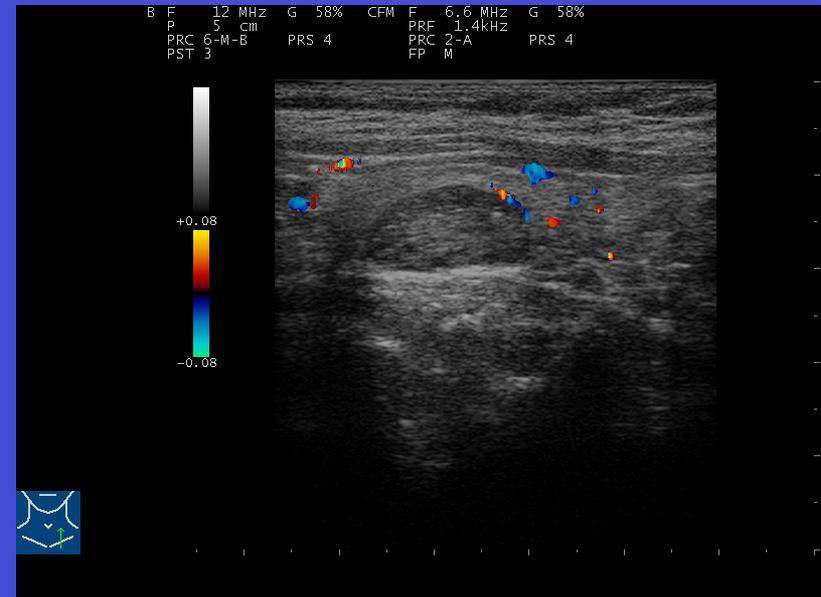
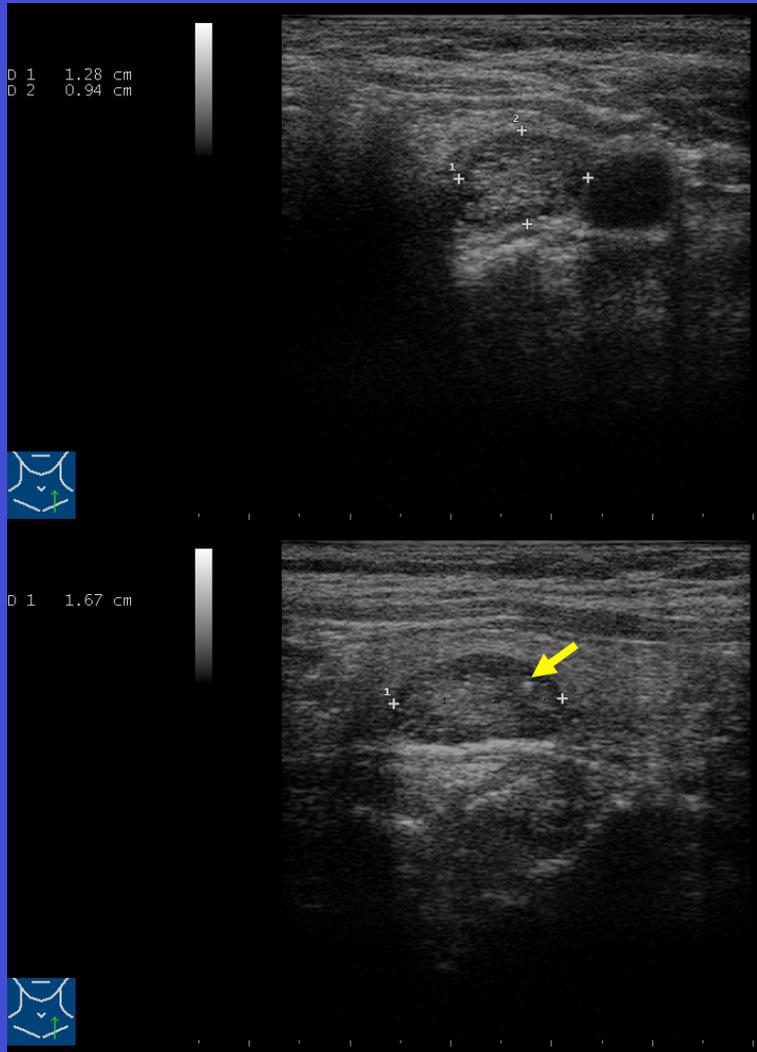
# Epidemiologia: *prevalenza in funzione dell'età*



# Caso Clinico

- Donna, 56 anni
- In menopausa dall'età di 49 anni
- Inviato alla nostra attenzione per il riscontro occasionale all'*Ecocolordoppler dei vasi epiaortici* di nodulo tiroideo

# Caso Clínico

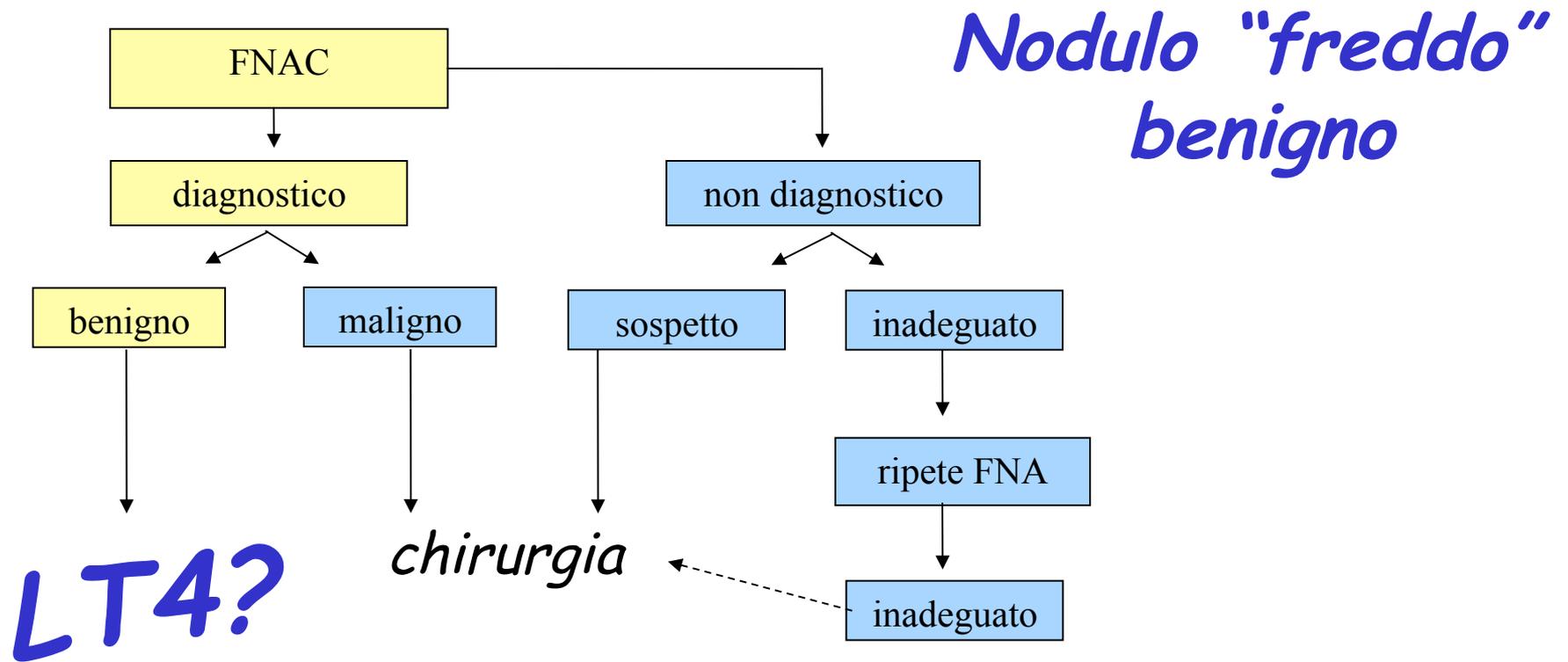


**TSH** 1.3 mcUI/mL  
**fT4** 0.98 ng/dl (0.78-1.84)

# Caso Clinico

- **Esame citologico su agoaspirato tiroideo:**  
*negativa la ricerca di cellule neoplastiche; l'esame citologico ha messo in evidenza emazie, numerosi istiociti, colloide e tireociti tipici; il reperto citologico orienta per una diagnosi di gozzo colloide.*

**Che fare?**



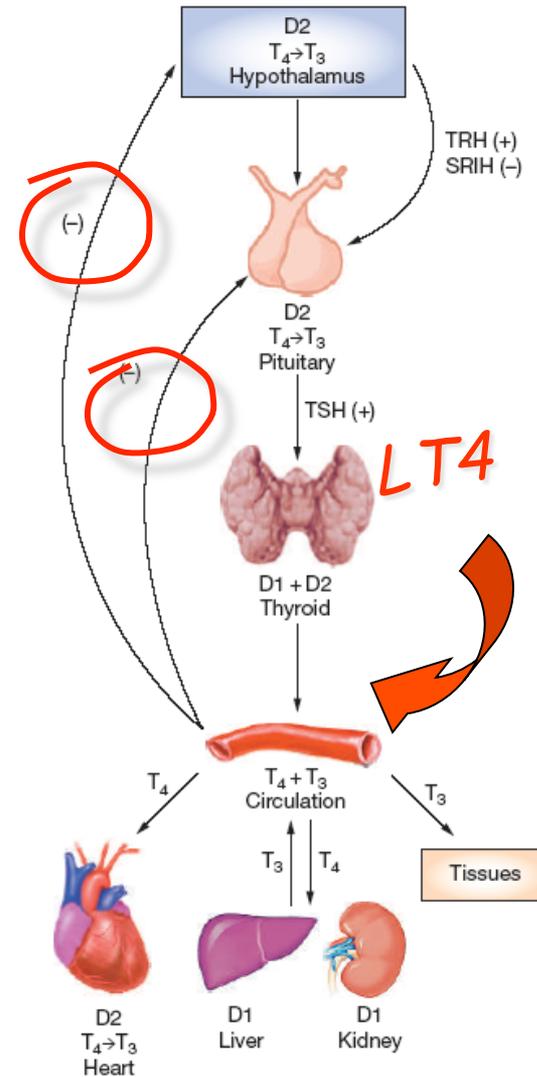
Dati dell' *European Thyroid Association* e dell' *American Thyroid Association* indicano che:

- oltre il **40%** dei membri utilizza LT4 nel trattamento del **nodulo tiroideo singolo**
- oltre il **50%** utilizza LT4 nel trattamento del **gozzo multinodulare**

# Levotiroxina

## Razionale fisiopatologico

- LT4 sopprime la secrezione ipofisaria di TSH, che promuove la crescita delle cellule tiroidee



# Levotiroxina

## *Razionale fisiopatologico*

Attenzione!!!

- LT4 sopprime la secrezione ipofisaria di TSH, che promuove la crescita delle cellule tiroidee

1. Gli effetti della soppressione del **TSH** sull'espressione genica nel **tessuto nodulare** sono differenti da quelli osservati nel corrispondente **tessuto sano** \*

\* Bruno R, *J Clin Endocrinol Metab* 2005

# Levotiroxina

## *Razionale fisiopatologico*

Attenzione!!!

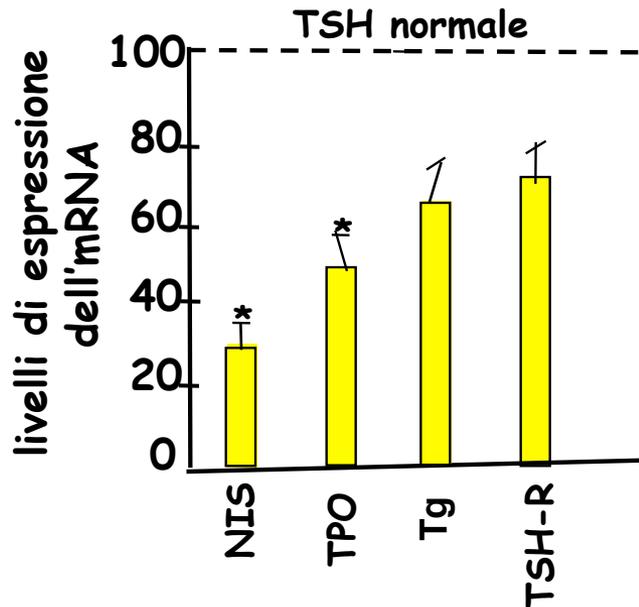
- LT4 sopprime la secrezione ipofisaria di TSH, che promuove la crescita delle cellule tiroidee

1. Gli effetti della soppressione del **TSH** sull'espressione genica nel **tessuto nodulare** sono differenti da quelli osservati nel corrispondente **tessuto sano** \*

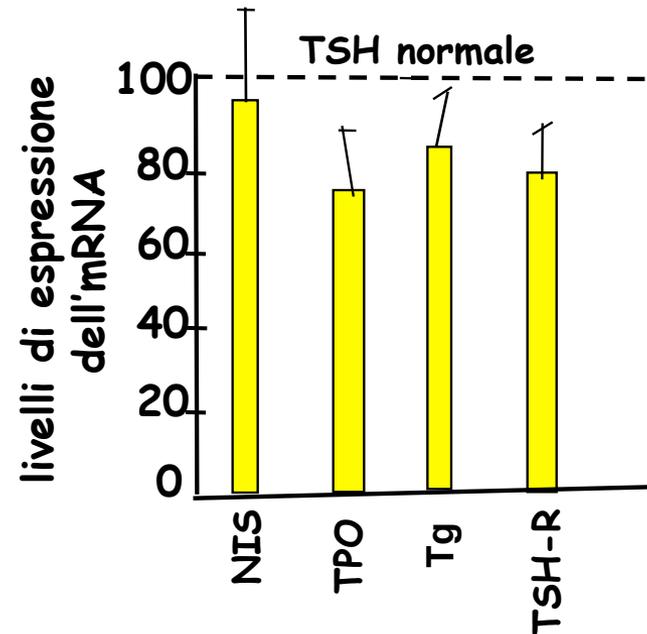
\* Bruno R, *J Clin Endocrinol Metab* 2005

# Levotiroxina

## Razionale fisiopatologico



Tessuto normale



Tessuto nodulare

■ TSH soppresso

\* Bruno R, *J Clin Endocrinol Metab* 2005

# Levotiroxina

## *Razionale fisiopatologico*

**Attenzione!!!**

- LT4 sopprime la secrezione ipofisaria di TSH, che promuove la crescita delle cellule tiroidee

1. Gli effetti della soppressione del TSH sull'espressione genica nel tessuto nodulare sono differenti da quelli osservati nel corrispondente tessuto sano \*
2. La crescita dei tireociti è promossa anche da altri **fattori TSH indipendenti** (TG $\alpha$ , estrogeni, IGF-I) \*\*

\* Bruno R, *J Clin Endocrinol Metab* 2005

\*\* Biondi B, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2005

# Chronic thyrotropin suppression does not affect growth factor receptor gene expression and Akt phosphorylation in benign human thyroid nodules

R. Bruno, M. Sponziello, C. Durante, M. D'Agostino, R. Corradino, P. Giannasio, A. Verrienti, L. Giacomelli, G. Costante, D. Russo



Tinchi-Pisticci  
Hospital of  
Matera



University  
of Rome  
Sapienza



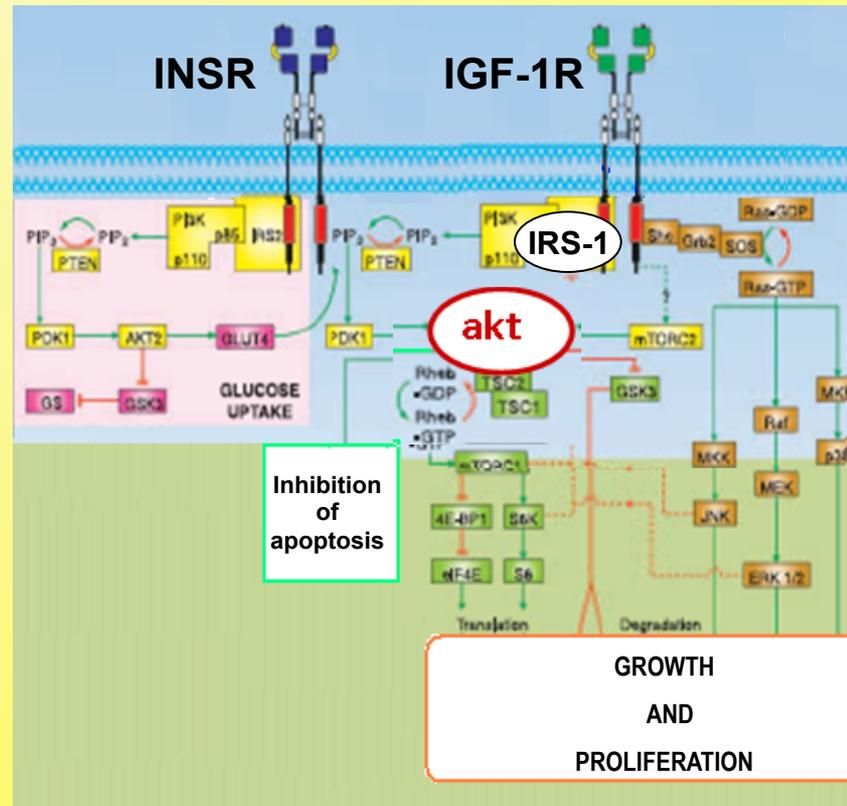
University  
of Catanzaro  
"Magna Græcia"

# EXPERIMENTAL DESIGN

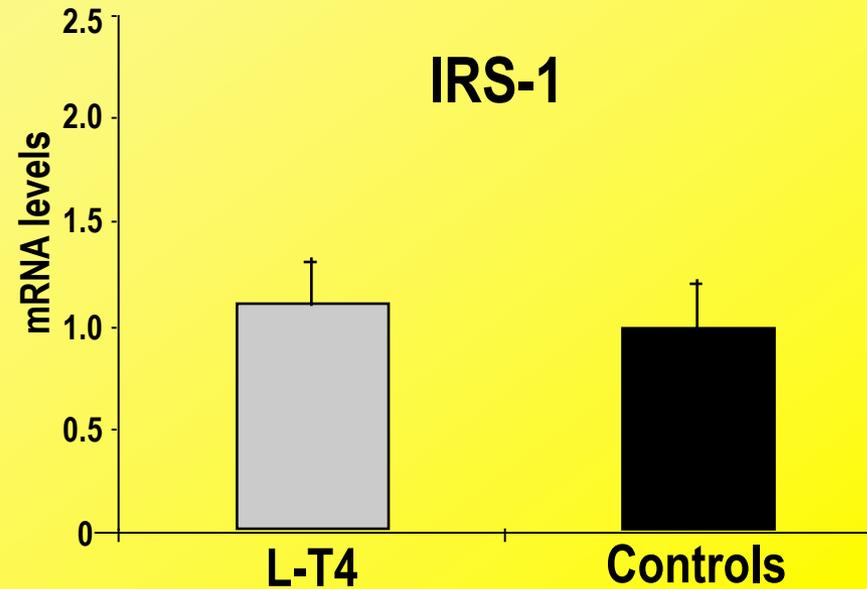
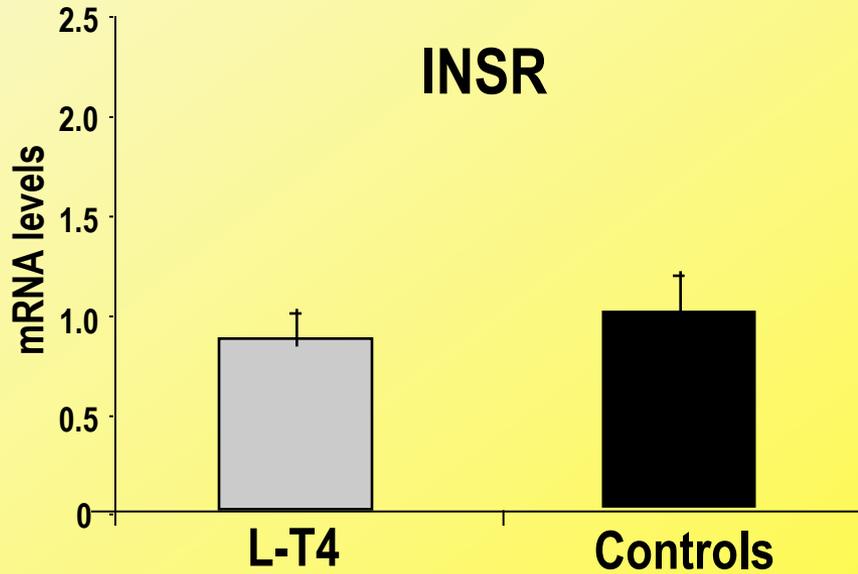
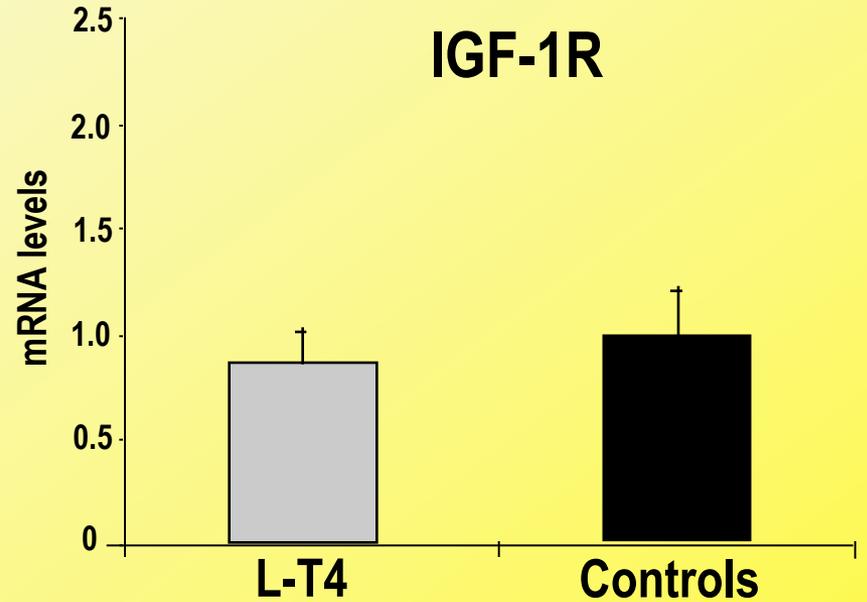
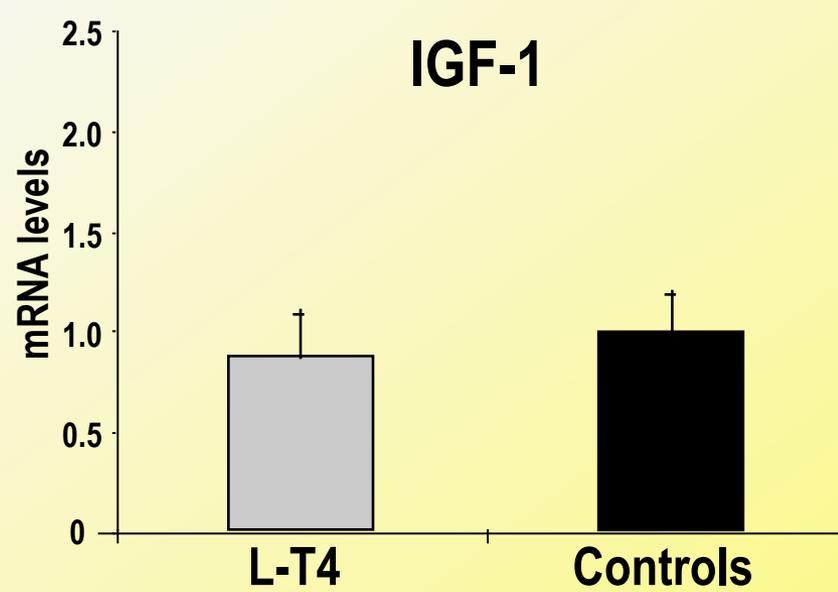
- Collection and storage of 63 thyroid tissues of benign nodular lesions and their non-nodular (normal) counterpart and preparation of a database with the clinical data of the patients
- Division of the samples into two groups:
  - ❖ Control group (n=31) with TSH values of 0.8-4.0 mU/L
  - ❖ L-T4 group (n=32) with TSH values < 0.5 mU/L
- Extraction of RNA, retrotranscription and analysis of the expression levels of IGF-1, IGF-1R, IRS-1, INSR genes by real-time RT-PCR
- Extraction of total proteins and analysis of levels and phosphorylation of Akt

# Aim

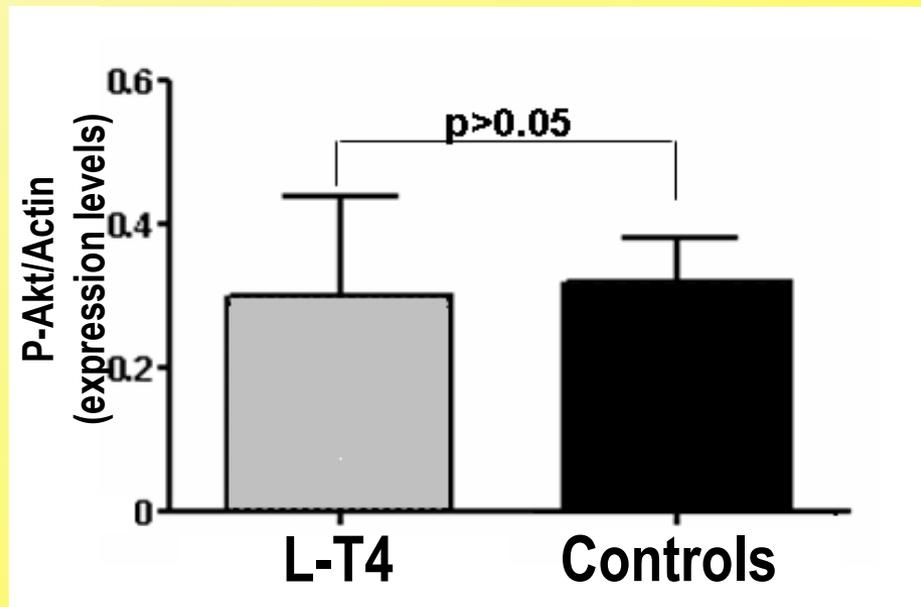
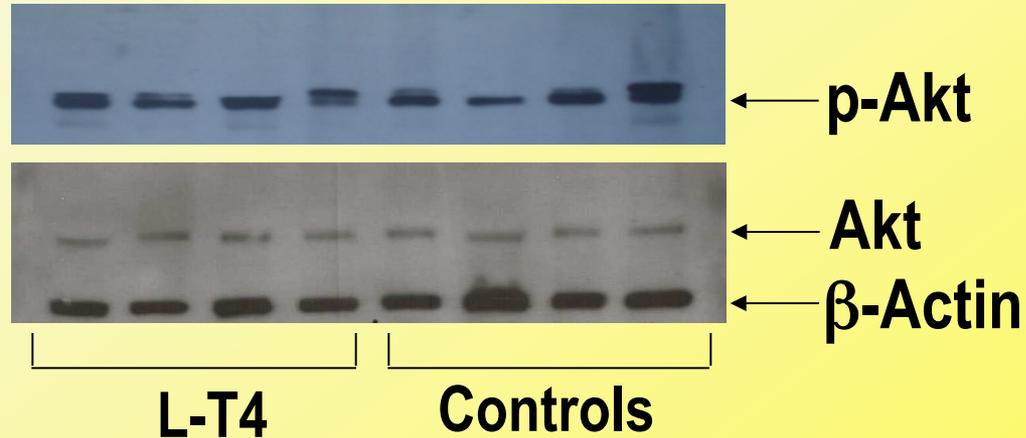
Identify the long-term effects of TSH suppression on components of the insulin/IGF-1 dependent signaling pathway and their downstream transactivator Akt, in a series of benign human thyroid nodules.



# Nodular thyroid tissues



# Akt - phosphorylation



# CONCLUSIONS

- No significant differences were detected in the two groups of nodules for the expression levels of IGF-1, IGF-1R, IRS-1, INSR genes and Akt phosphorylation.
- These results may contribute to explain the lack of effectiveness of TSH-suppressive therapy in a considerable proportion of patients with benign thyroid nodules.

# Levotiroxina

## *Razionale fisiopatologico*

Attenzione!!!

- LT4 sopprime la secrezione ipofisaria di TSH, che promuove la crescita delle cellule tiroidee

1. La secrezione tiroidea è anche indipendente dal TSH \*
2. Il recettore del TSH è costitutivamente attivo \*\*

\* Nicoloff JT, *J Clin Endocrinol Metab* 1992

\*\* Vassart G, *Ann Endocrinol*, 1996

# Levotiroxina

## *Razionale clinico*

Attenzione!!!

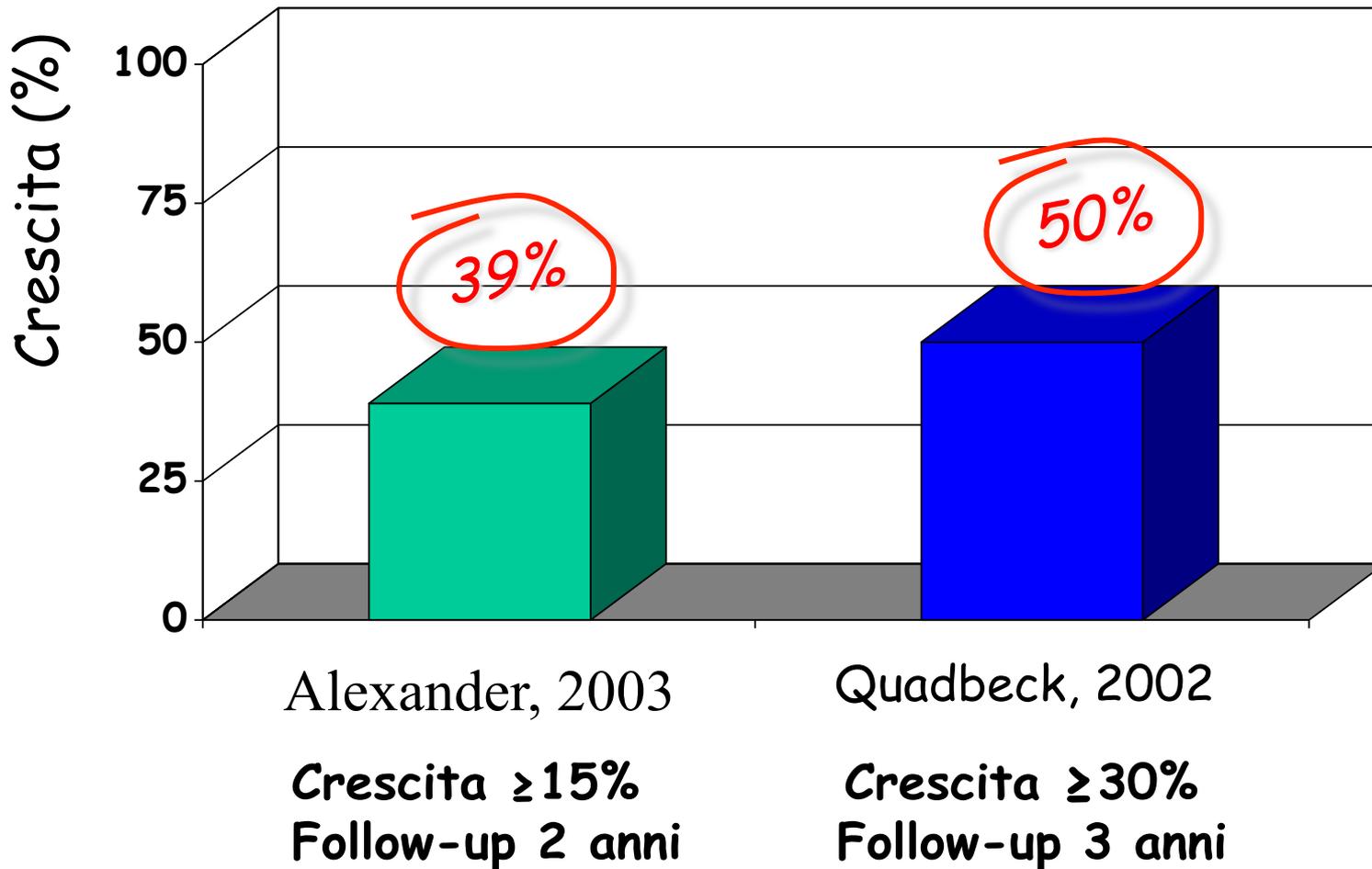
- Riduzione del volume nodulare o blocco della crescita nodulare al fine di prevenirne l'effetto massa

- La maggioranza dei noduli tiroidei *cresce molto lentamente* in assenza di terapia \*

\* Alexander EK, *Ann Intern Med*, 2003

# Attenzione!!

- ✓ I noduli benigni possono crescere, ma in genere molto lentamente



# Levotiroxina

## Razionale clinico

Attenzione!!!

- Riduzione del volume nodulare o blocco della crescita nodulare al fine di prevenirne l'effetto massa

- La maggioranza dei noduli tiroidei *cresce molto lentamente* in assenza di terapia \*
- La velocità di crescita si riduce ulteriormente con l'*età* \*\*
- Dopo la sospensione di LT4 i noduli tornano al *volume pre-trattamento* \*\*\*

\* Alexander EK, *Ann Intern Med*, 2003

\*\* Costante G, *J Endocrinol Invest*, 2004

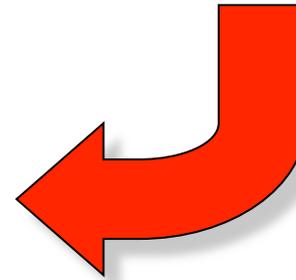
\*\*\* Hegedus L, *Endocr Rev*, 2003

# Levotiroxina

## *Efficacia*

- LT4 è efficace in un sottogruppo di pazienti \*
  - giovane età
  - noduli prevalentemente solidi
  - noduli di recente diagnosi
  - noduli di piccole dimensioni (<1,5 cm)
  - abbondante colloide all'FNAC
  - provenienti da aree endemiche

*Destinati a diminuire di numero grazie al programma di profilassi (supplementazione di iodio) instaurato in Italia*



\* Filetti S, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2005

# Levotiroxina

## *Efficacia*

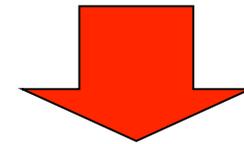
- LT4 è efficace in un sottogruppo di pazienti \*
- Se il nodulo risponde al trattamento, LT4 dovrebbe essere continuato a lungo termine

**Attenzione!!!**

Rischi del trattamento  
cronico:

*ipertiroidismo subclinico*

(↓ TSH, = fT3 ed fT4)



- rischi cardiaci
- rischi ossei

\* Filetti S, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2005

# Ipertiroidismo subclinico

## Rischi cardiaci

- Effetti a breve termine (*azione elettrofisiologica degli ormoni tiroidei*)
  - tachicardia sinusale
  - battiti atriali prematuri
  - fibrillazione atriale
- Effetti a lungo termine (*aumento lavoro cardiaco, aumento massa ventricolare sinistra*)
  - alterata funzione diastolica
  - disfunzione sistolica durante sforzi

## Rischi ossei

- ▼ ↓ **densità minerale ossea** nelle donne in post-menopausa
- evidenze inadeguate circa il **rischio di frattura**

# Levotiroxina

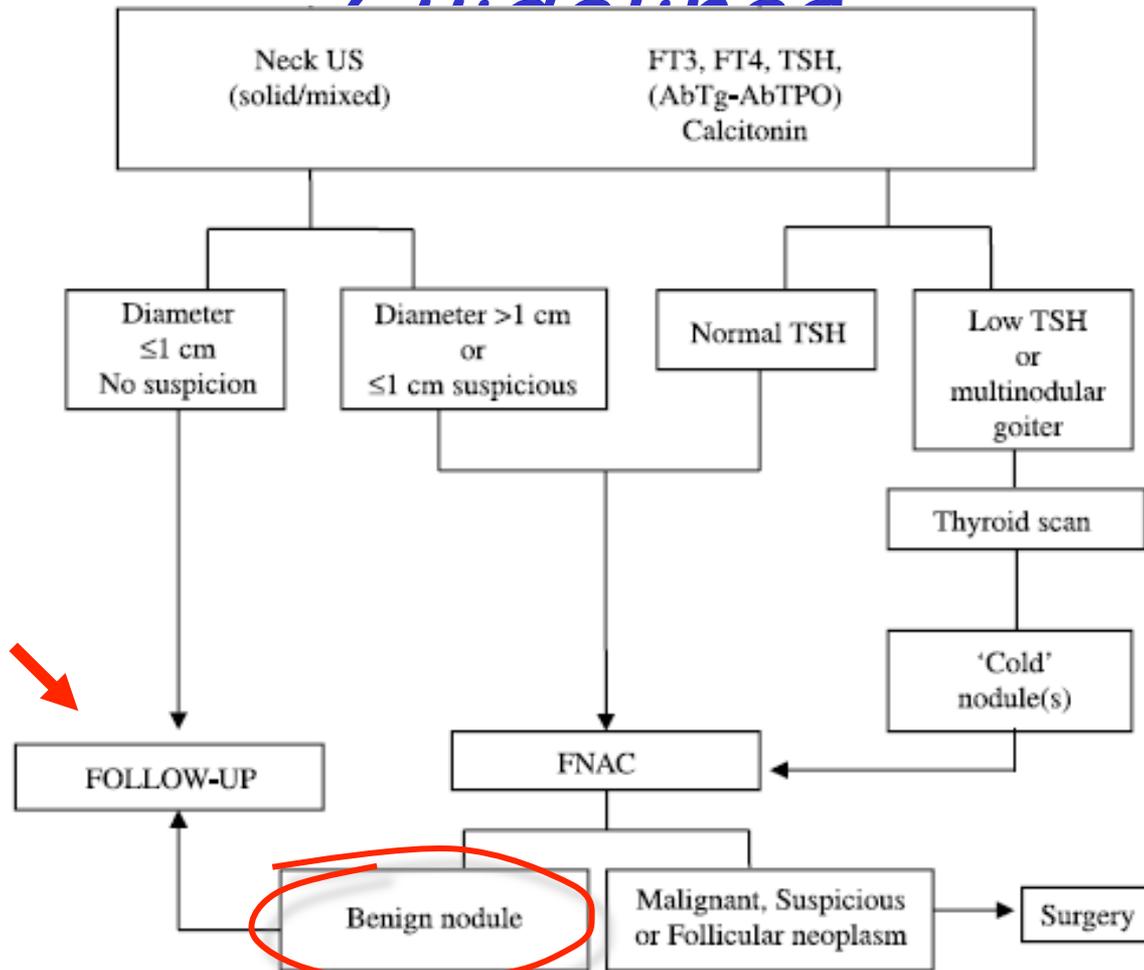
## Riassumendo

- Un numero crescente di evidenze in letteratura sta minando il razionale dell'utilizzo di LT4 nella terapia dei noduli tiroidei
- Solo un *sottogruppo di pazienti* è responsivo al trattamento: i markers di risposta non sono noti
- Il trattamento è gravato dai rischi dell'*ipertiroidismo subclinico*

LT4 sì o no?

# Levotiroxina e nodulo tiroideo benigno

## Guidelines



CONSENSUS S

**European  
differenti**

Furio Pacini, Ma  
and the Europe

**with  
helium**

Ilmar Wiersinga<sup>5</sup>

# Levotiroxina e nodulo tiroideo benigno *Guidelines*



American Thyroid Association

R11. The panel does not recommend routine suppression therapy of benign thyroid nodules—Recommendation A



American Association of Clinical  
Endocrinologists and  
Associazione Medici Endocrinologi

- Use of LT4 therapy should be avoided in most cases and especially in the following (*grade C*):
  - Large thyroid nodules and goiters, particularly in the presence of symptoms or signs of functional autonomy
  - Clinically suspicious lesions or lesions with an inadequate cytologic sample
  - Postmenopausal women and men older than 60 years
  - Patients with osteoporosis or systemic illnesses
  - Patients with cardiovascular disease