

## IL TRATTAMENTO CON MITOTANE CAUSA IPOTIROIDISMO CENTRALE

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

Il mitotane (Lysodren®) è un potente inibitore della steroidogenesi surrenalica con proprietà adrenolitiche. Viene utilizzato da più di 50 anni nella **terapia del carcinoma surrenalico**, sia nelle sue forme avanzate e metastatiche, sia in regime adiuvante dopo resezione chirurgica completa (1). Il suo utilizzo è gravato da diversi **effetti collaterali**: gastro-intestinali (vomito, diarrea, nausea, epigastralgie), neurologici (polineuropatia, parestesie, astenia, anoressia, confusione mentale), alterazioni della crasi (leucopenia, anemia, trombocitopenia), dislipidemia (ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) e interessamento epatico (incremento di  $\gamma$ GT e fosfatasi alcalina).

Anche il **sistema endocrino** è coinvolto dalla tossicità del mitotane: oltre a causare iposurrenalismo primitivo, che richiede l'impiego di una terapia sostitutiva corticosteroidea a dosi elevate, determina l'insorgenza di ginecomastia, ipogonadismo maschile e di un peculiare assetto degli ormoni tiroidei, caratterizzato da valori bassi di FT4 e normali di FT3 e TSH, come avviene nell'ipotiroidismo centrale (2). Utilizzando un modello *in vitro*, Zatelli et al hanno dimostrato che il mitotane inibisce la secrezione del TSH, bloccandone la risposta al TRH, e induce apoptosi nelle cellule tireotrope murine (3).

Per chiarire la patogenesi delle alterazioni del mitotane sulla **funzione tiroidea** e per le possibili implicazioni terapeutiche, uno studio in collaborazione tra le Università di Catania e di Messina (4) ha valutato i suoi effetti sulla funzione tiroidea in 5 pazienti di sesso femminile, età mediana di 47 anni (*range* 31–65) in terapia adiuvante con mitotane. L'assetto degli ormoni tiroidei (FT3 e FT4), del rapporto FT3/FT4 (indice dell'attività desiodasica) e del TSH è stato messo a confronto con i valori di soggetti normali di pari età e sesso. La secrezione del TSH è stata valutata anche dopo TRH (200  $\mu$ g ev), paragonandola a quella di un gruppo di 10 soggetti normali e di 10 pazienti con accertato ipotiroidismo centrale, di pari età e sesso. La risposta al TRH è stata analizzata sia in termini di  $\Delta$ TSH (picco di TSH meno TSH basale) che di rapporto picco di TSH/TSH basale.

**Nelle pazienti in terapia con mitotane i valori di TSH e FT3 sono risultati normali, quelli di FT4 inferiori alla norma.** Il rapporto FT3/FT4  $\geq$  alla norma indicava un incremento compensatorio della conversione del sistema delle desiodasi, che nelle condizioni di ipotiroidismo trasforma una maggiore quota di T4 in T3, l'ormone tiroideo metabolicamente attivo. **L'iniezione di TRH mostrava una risposta insufficiente del TSH.**

Questi dati confermano che **l'alterazione dell'assetto degli ormoni tiroidei nei soggetti in terapia con mitotane è dovuta a una condizione di ipotiroidismo centrale.**

**Indicazioni cliniche:** questi pazienti vanno **trattati con L-tiroxina**. Se questi pazienti vanno considerati affetti da ipotiroidismo secondario, la terapia con tiroxina non va monitorata con il TSH e **le decisioni sulla dose sostitutiva vanno basate sui livelli di FT4**. Le linee-guida più recenti preparate dall'*American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement* (2014) suggeriscono che l'obiettivo della terapia con L-tiroxina è il mantenimento dei livelli di FT4 nella parte alta del *range* di riferimento, con obiettivi meno rigorosi in pazienti anziani o con comorbidità (5).

### Bibliografia

1. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* [2007, 356: 2371-80](#).
2. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical patients treated adjuvantly. *Endocr Relat Cancer* [2008, 15: 1043-53](#).
3. Zatelli MC, Gentilin E, Daffara F, et al. Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model. *Endocrinology* [2010, 151: 2453-61](#).
4. Russo M, Scollo C, Pellegriti G, et al. Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism. *Clin Endocrinol* [2015, doi: 10.1111/cen.12868](#).
5. Jonklaass J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [2014, 24: 1670-751](#).
6. Stigliano A. Scheda mitotane. [Endowiki](#).

