

EFFETTI DELLA TERAPIA TSH-SOPPRESSIVA SULLA BMD NEI PAZIENTI CON DTC

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

La soppressione del TSH è stata a lungo considerata un elemento chiave nella gestione dei tumori differenziati della tiroide (DTC) dopo tiroidectomia e ablazione del residuo con iodio radioattivo. Il razionale è quello di contrastare lo stimolo che il TSH esercita sulla crescita e sulla proliferazione delle cellule tiroidee residue, riducendo il rischio di recidiva di malattia.

Una meta-analisi dei primi anni 2000 ha dimostrato l'efficacia della terapia TSH-soppressiva nel prevenire la progressione di malattia, le recidive e la morte nei pazienti con tumori tiroidei. Studi successivi hanno dimostrato che tale effetto si osserva soprattutto nei tumori ad alto rischio di recidiva e/o in stadio avanzato, mentre il beneficio è meno chiaro nei pazienti a basso rischio di recidiva.

Per tale motivo le attuali linee guida nazionali e internazionali consigliano **diversi obiettivi di TSH** a seconda dello stadio di malattia, del rischio di recidiva, della risposta alla terapia e di aspetti clinici che aumentano il rischio di effetti collaterali da eccesso di L-tiroxina (es, età > 60 anni, menopausa, osteopenia e/o osteoporosi, fibrillazione atriale, tachicardia). È noto, infatti, che uno stato di ipertiroidismo subclinico protratto nel tempo può predisporre allo sviluppo di eventi avversi cardio-vascolari (es, esacerbazione di angina, aritmie, ...) e scheletrici.

Dal punto di vista osseo, gli ormoni tiroidei svolgono un'attività di regolazione a diversi livelli: dallo sviluppo scheletrico alla crescita lineare, dal mantenimento della massa ossea alla guarigione delle fratture. Se tuttavia l'ipertiroidismo endogeno conclamato è un noto fattore di rischio per osteoporosi e fratture, gli effetti dell'ipertiroidismo subclinico indotto dalla terapia TSH-soppressiva sono meno noti e più controversi.

Lo studio

Una recente **meta-analisi** ha selezionato **20 studi** aventi l'obiettivo di valutare l'associazione tra terapia TSH-soppressiva e densità minerale ossea (BMD) nei pazienti con DTC rispetto ai controlli sani. I dati della BMD di 1824 soggetti (**739 pazienti** e 1085 controlli) sono stati valutati su tre siti (colonna vertebrale, collo del femore e femore in toto) in base al sesso e allo stato di menopausa.

Rispetto ai controlli, nei soggetti in terapia TSH-soppressiva la BMD è risultata:

- colonna lombare:
 - donne in post-menopausa significativamente ridotta;
 - donne in pre-menopausa incrementata;
 - uomini non differenza significativa;
- collo femorale:
 - donne in post-menopausa e uomini non differenza significativa;
 - donne in pre-menopausa incrementata;
- femore in toto andamento simile alla colonna lombare ma differenze non statisticamente significative.

Discussione

Le donne in post-menopausa che ricevono terapia TSH soppressiva per DTC presentano ridotta BMD a livello della colonna lombare rispetto ai controlli sani. La stessa tendenza è stata osservata a livello del femore, ma i dati non hanno raggiunto la significatività statistica. Possibili fattori confondenti (es, età, comorbidità, ipoparatiroidismo) sono stati esclusi da una rigorosa selezione di studi che tenessero conto di tali variabili. Nelle donne in pre-menopausa vi è invece la tendenza a valori di BMD più elevati nelle pazienti con DTC rispetto ai controlli, mentre nessuna differenza è stata riscontrata negli uomini.

I dati nelle donne in post-menopausa confermano i risultati di studi precedenti e indicano che in questa popolazione la terapia TSH-soppressiva accelera il *turn-over* osseo e determina una riduzione della BMD.

L'incremento della BMD nelle donne con DTC in pre-menopausa risulta invece più difficile da spiegare. Gli autori attribuiscono l'assenza di effetti collaterali scheletrici al noto effetto protettivo degli estrogeni sull'osso e alle attività di regolazione crociata di estrogeni e ormoni tiroidei sulla crescita e sul *turn-over* osseo. La BMD più elevata nelle donne con DTC potrebbe dipendere, secondo gli autori, da uno stile di vita più equilibrato (in



termini di alimentazione e attività fisica) delle pazienti che hanno avuto un tumore tiroideo rispetto ai controlli sani.

Nell'insieme, **l'effetto sulla BMD dell'ipertiroidismo subclinico da terapia TSH-soppressiva appare meno evidente rispetto a quello dell'ipertiroidismo endogeno conclamato**. I meccanismi alla base di tale discrepanza non sono del tutto chiari. Al di là dell'entità dell'ipertiroidismo, è possibile che concorrano anche altri fattori, quali ad esempio una diversa concentrazione di T3 nei tessuti dopo l'intervento di tiroidectomia (dal momento che nei pazienti tiroidectomizzati la T3 proviene esclusivamente dalla desiodazione periferica).

Conclusioni

La terapia TSH-soppressiva dopo tiroidectomia per DTC riduce la BMD a livello della colonna lombare nelle donne **in post-menopausa**. In tali pazienti è pertanto particolarmente **importante che i livelli di TSH siano modulati sulla base del rischio di recidiva**, per evitare effetti collaterali a livello osseo da un eventuale sovradosaggio non necessario di L-tiroxina. È raccomandato inoltre un periodico controllo della BMD tramite densitometria.

Sono infine necessari ulteriori studi di coorte o randomizzati per valutare in maniera specifica la correlazione tra riduzione della BMD, durata della terapia TSH-soppressiva e grado di soppressione del TSH, al fine di personalizzare ulteriormente le decisioni terapeutiche in questa sotto-popolazione di pazienti con DTC.

Bibliografia

1. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* [2002, 34: 554-64](#).
2. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 3655-67](#).
3. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* [2018, 41: 849-76](#).
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).