

## **ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI**

*Per la qualità clinica in endocrinologia*

**Presidente: Roberto Valcavi**

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

### **AME News Dicembre 2004**

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

## **“Processo” alla TERAPIA SOPPRESSIVA con TIROXINA per il NODULO TIROIDEO: Prove a carico, prove a favore, una sentenza**

La terapia con tiroxina del nodulo tiroideo benigno è molto diffusa. Secondo gli studi survey disponibili, circa la metà degli endocrinologi statunitensi ed europei la utilizza routinariamente, e circa il 90% degli “opinion leader” in questo campo la raccomanda.

Tuttavia, i dati scientifici su questa terapia non sono univoci, essendoci evidenze a favore ed evidenze contro la efficacia della terapia TSH-soppressiva sul nodulo tiroideo.

L'AME, in occasione del 4° Meeting Nazionale – 2° Joint-Meeting con la AACE (Roma, 5-7 novembre 2004), ha organizzato una revisione dell'argomento. La sessione ha avuto la forma di un “processo” con questi attori:

**Giudici:** Riccardo Vigneri, Carlos Hamilton

**Imputato:** Terapia con tiroxina del nodulo tiroideo benigno

**Pubblica Accusa:** Hossein Gharib

**Difensore:** Enrico Papini

**Giuria popolare:** i partecipanti alla sessione.

Lo scopo del processo era di analizzare la Evidence-based Medicine di questo argomento, considerando le prove a favore e le prove contrarie, e alla fine trarre una conclusione sottoforma di “sentenza”.

La Accusa ha riportato dati provenienti da numerosi studi, secondo i quali la terapia con tiroxina non è in grado di influire in modo significativo sulla storia naturale del nodulo tiroideo. In particolare, la maggior parte degli studi randomizzati e controllati ha fallito nel dimostrare una riduzione del volume nodulare. Anche sulla stabilizzazione del volume nodulare (prevenzione della espansione volumetrica nel tempo) i dati sono più contro che non a favore della tiroxina, tenuto conto anche del fatto che la maggior parte dei noduli, anche senza trattamento, non mostra tendenza spontanea all'aumento di volume o cresce molto lentamente. Di per sé, poi, la semplice riduzione volumetrica del nodulo rappresenta un end-point tipicamente surrogato, e non necessariamente rilevante

sul piano clinico. La Accusa ha citato due meta-analisi, comprendenti i migliori studi primari su questo tema, entrambe in grado di dimostrare la inefficacia della terapia. Accanto alla non dimostrata efficacia, e anzi alla dimostrata inefficacia, la terapia con tiroxina è gravata da effetti collaterali non trascurabili. Mentre il profilo di tollerabilità/efficacia è accettabile prima della menopausa, dopo la menopausa il rischio di favorire la perdita di osso predisponendo allo sviluppo di osteoporosi diventa clinicamente significativo. Anche l'effetto favorente sulle aritmie cardiache diventa rilevante, tenendo conto che le dosi di tiroxina da impiegare sono per definizione soppressive sul TSH e quindi si determina necessariamente una condizione di ipertiroidismo subclinico iatrogeno. Sulla scorta di queste considerazioni, la Accusa ha sostenuto che il ricorso a questa terapia debba essere di molto ridimensionato rispetto alla situazione corrente, se non addirittura abolito.

La Difesa ha per contro rilevato che alcuni degli studi attestanti la inefficacia della terapia soppressiva sul nodulo tiroideo sono stati in realtà condotti con metodologia inappropriata: alcuni hanno utilizzato solo la palpazione e non l'ecografia, altri hanno campioni numericamente insufficienti. Esistono inoltre alcuni studi, di cui uno recente e rigoroso, che hanno validato la terapia come efficace nel ridurre di volume il nodulo. E' vero che le meta-analisi hanno dimostrato la verosimile impossibilità di ridurre di volume i noduli con la tiroxina, ma la più rigorosa di queste ha confermato che è invece possibile arrestarne la progressione. In particolare, sembrano essere elementi favorevoli per ottenere una risposta: le dimensioni contenute (volume <5 ml o diametro massimo <2 cm), la scarsità di componente liquida (<30%) e la presenza di abbondante colloide all'esame citologico. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, questi sono trascurabili prima della menopausa e, dopo la menopausa, possono essere minimizzati tarando la posologia in modo da evitare soppressioni estreme o complete del TSH.

Chiamata a pronunciarsi sulle tesi sostenute da Accusa e Difesa, la Giuria si è espressa indicando la riduzione del nodulo come l'end-point principale da raggiungere in questi pazienti, ma riconoscendo che nella maggior parte dei casi ciò non si ottiene. Al massimo, si arresta la espansione del nodulo, anche se la maggior parte dei Giurati ha espresso il parere che i noduli tiroidei, anche non trattati, di solito non ha una significativa tendenza all'accrescimento nel tempo. La sicurezza del trattamento viene ritenuta buona, soprattutto in età premenopausale. La maggior parte dei Giurati ha concluso che questo trattamento va riservato a casi selezionati e che, in una popolazione generale, la percentuale di trattati dovrebbe non superare il 30%. Quando intrapresa, la terapia non dovrebbe essere completamente soppressiva sul TSH, e dovrebbe limitarsi a portare il TSH a valori inferiori alla norma ma ancora misurabili. Il trattamento dovrebbe protrarsi per 1-2 anni, e poi proseguito solo nei responders.

I Giudici hanno recepito le motivazioni della Accusa e della Difesa, e le opinioni espresse dalla Giuria. Hanno poi tratto le seguenti conclusioni sul trattamento soppressivo con tiroxina per il nodulo tiroideo benigno:

- non è un trattamento da utilizzare di routine
- è controindicato in
  - o gozzi voluminosi
  - o noduli con autonomia funzionale

- lesioni citologicamente sospette
  - donne in postmenopausa
  - uomini di età superiore a 50 anni
  - pazienti con massa ossea ridotta
  - pazienti con aritmie cardiache
  - pazienti con malattie sistemiche severe
- la terapia può essere considerata in
    - donne giovani
 che presentino
    - noduli di dimensioni contenute (volume < 5 ml o diametro massimo < 2 cm)
    - noduli con scarsa componente liquida (< 30%)
    - noduli con abbondante colloide all'esame citologico.
  - quando istituita, la terapia deve riportare il TSH a valori inferiori alla norma ma non completamente soppressi. La efficacia del trattamento deve essere monitorata, e la terapia sospesa dopo 2 anni di mancata riduzione volumetrica del nodulo.

*A cura di*

Michele Zini

Servizio di Endocrinologia, Reggio E.  
michele.zini@asmn.re.it

## **BIBLIOGRAFIA**

### Studi clinici randomizzati e controllati

Bennedbaek FN et al.

Effect of Percutaneous Ethanol Injection Therapy Versus Suppressive Doses of L-Thyroxine on Benign Solitary Solid Cold Thyroid Nodules: A Randomized Trial\*

J Clin Endocrinol Metab 83: 830-835, 1998

Cheung PS et al.

Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study.

World J Surg 1989 Nov-Dec;13(6):818-21; discussion 822

Gharib H et al.

Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study.

N Engl J Med 1987 Jul 9;317(2):70-5

La Rosa GL et al.

Levothyroxine and Potassium Iodide Are Both Effective in Treating Benign Solitary Solid Cold Nodules of the Thyroid

Annals of Internal Medicine 122: 1-8, 1995

Papini E et al.  
Long-Term Changes in Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomized Trial of Levothyroxine  
Suppressive Therapy for Benign Cold Thyroid Nodules  
J Clin Endocrinol Metab 83: 780–783, 1998

Reverter JL et al.  
Clin Endocrinol (Oxf) 1992 Jan;36(1):25-8  
Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules.

Wemeau JL et al.  
Effects of Thyroid-Stimulating Hormone Suppression with Levothyroxine in Reducing the Volume of Solitary Thyroid Nodules and Improving Extranodular Nonpalpable Changes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial by the French Thyroid Research Group  
J Clin Endocrinol Metab 87: 4928–4934, 2002

#### Meta-analisi

Castro MR et al.  
Effectiveness of Thyroid Hormone Suppressive Therapy in Benign Solitary Thyroid Nodules: A Meta-Analysis  
J Clin Endocrinol Metab 87: 4154–4159, 2002

Richter B. et al.,  
Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis.  
Endocrinol Metab Clin N Am 31: 699-722, 2002

Zelmanovitz F et al.  
Suppressive Therapy with Levothyroxine for Solitary Thyroid Nodules: A Double-blind Controlled Clinical Study and Cumulative Meta-analyses  
J Clin Endocrinol Metab 83: 3881-3885, 1998