



ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITA' TIROIDEA DA INTERFERENZE FARMACOLOGICHE

ROBERTA MINELLI, MARIA CRISTINA BARONI, ROBERTO
DELSIGNORE

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e
Scienze Biomediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

BOLOGNA, 7 ottobre 2008.

MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI CHE ALTERANO LA FUNZIONE IPOFISI-TIROIDE

- Alterazioni delle proteine di trasporto
- Azione a livello ipotalamo- ipofisario
- Accelerato metabolismo degli ormoni ed induzione della 5'-desiodasi
- Inibizione della conversione periferica della T4 a T3
- Inibizione della sintesi e/o della secrezione degli ormoni tiroidei e/o della captazione tiroidea dello ioduro
- Riduzione del circolo enteroepatico
- Riduzione del volume di distribuzione

Martino E. et al, J Endocrinol Invest, 1989.

IODIO

Lo iodio è un elemento essenziale per la sintesi degli ormoni tiroidei e l'apporto giornaliero raccomandato nell'adulto è di 150 ug/die. La tiroide ha meccanismi intrinseci che mantengono una normale funzione tiroidea anche in presenza di eccesso di iodio : in queste condizioni la tiroide inibisce acutamente l'organificazione tiroidea dello iodio , effetto di Wolff -Chaikoff. Questo effetto dura alcuni giorni e poi attraverso un meccanismo di escape, la tiroide riprende la sintesi normale degli ormoni tiroidei

TABLE 1. COMMONLY USED IODINE-CONTAINING DRUGS

Drugs	Iodine content
Oral or local	
Amiodarone	75 mg/ tablet
Benziodarone ^a	49 mg/ 100-mg tablet
Calcium iodide (e.g., Calcidrine Syrup)	26 mg/ mL
Diiodohydroxyquin (e.g., Yodoxin)	134 mg/ tablet
R-Gen	6 mg/ mL
Echothiophate iodide ophthalmic solution (e.g., Phospholine)	5-41 μ g/ drop
Hydriodic acid syrup	13-15 mg/ mL
Iodochlorohydroxyquin (e.g., Entero-Vioform)	104 mg/ tablet
Iodine-containing vitamins	0.15 mg/ tablet
Iodinated glycerol (Iophen)	15 mg/ tablet
Iodoxuridine ophthalmic solution (e.g., Herplex)	18 μ g/ drop
Isoopropanide iodide (e.g., Darbid/Combidi)	1.8 mg/ tablet
Kelp	0.15 mg/ tablet
Potassium iodine (KI) (e.g., Quadrinal, pima syrup)	24 mg/ mL, 255 mg/ mL
Mudrane	195 mg/ tablet
Lugol's Solution	6.3 mg/ drop
Niacinamide hydroiodide + KI (e.g., Iodo-Niacin)	115 mg/ tablet
Ponaris nasal emollient	5 mg/ 0.8 mL
SSKI	38 mg/ drop
Parenteral preparations	
Sodium iodide, 10% solution	85 mg/ mL
Topical antiseptics	
Diiodohydroxyquin cream (e.g., Vytone)	6 mg/ g
Iodine tincture	40 mg/ mL
Iodochlorohydroxyquin cream (e.g., Vioform)	12 mg/ g
Cellasene	720 μ g/ serving
Iodoform gauze (e.g., NuGauze)	4.8 mg/ 100 mg gauze
Povidone iodine (e.g., Betadine)	10 mg/ mL
Radiology contrast agents	
Diatrizoate meglumine sodium (e.g., Renografin-76)	370 mg/ mL
Iodized oil	390 mg/ mL
Iopanoic acid (e.g., Telepaque)	333 mg/ tablet
Iodate (e.g., Oragrafin)	308 mg/ capsule
Iothalamate (e.g., Angio-Conray)	490 mg/ mL
Metrizamide (e.g., Amipaque)	483 mg/ mL before dilution
Lipiodol TM	490 mg/ mL

^aNot FDA approved

^bIodine was removed from Organidin and Tuss Organidin in 1995

(Adapted from Braverman LE 1986 Iodide-induced thyroid disease. In: Ingbar SH, Braverman LE (eds). Werner's The Thyroid, 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott, p734.)

I PERTI ROI DI SMO I ODI O-I NDOTTO

- supplentazione dello iodio nei gozzi da carenza iodica
- eccesso di iodio in soggetti con malattia di Graves in remissione dopo terapia medica
- eccesso di iodio a soggetti eutiroidei con pregressa tiroidite del postpartum, tireotossicosi da amiodarone tipo II, alterazioni della funzionalità tiroidea da interferone per HCV epatite
- gozzo nodulare non tossico
- nodulo autonomo
- gozzo diffuso non tossico
- eccesso di iodio a soggetti con tiroide normale in aree con moderata carenza iodica

Roti E. et al, *Thyroid*, 2001.

I POTIRROI DI SMO IODI O-I NDOTTO E/O GOZZO

SOGGETTI NORMALI

- feto e neonato
- bambini
- adulti (elevato apporto iodico in Giappone)
- anziani
- malattie croniche non tiroidee : fibrosi cistica, insufficienza renale cronica in dialisi, talassemia maior, nefropatia diabetica (?), anoressia nervosa

Markou K. et al, Thyroid , 2001.

I POTIROI DI SMO I ODI O-INDOTTO E/O GOZZO

SOGGETTI CON MALATTIE TIROIDEE

- tiroidite di Hashimoto
- malattia di Graves in eutiroidismo (dopo ^{131}I , TX o terapia medica)
- ipotiroidismo subclinico (anziano)
- dopo tiroidite del postpartum
- dopo tiroidite subacuta
- dopo emiTX per nodulo tiroideo
- dopo tireotossicosi da amiodarone tipo II
- dopo alterazioni della funzionalità tiroidea durante trattamento con interferone α per HCV epatite

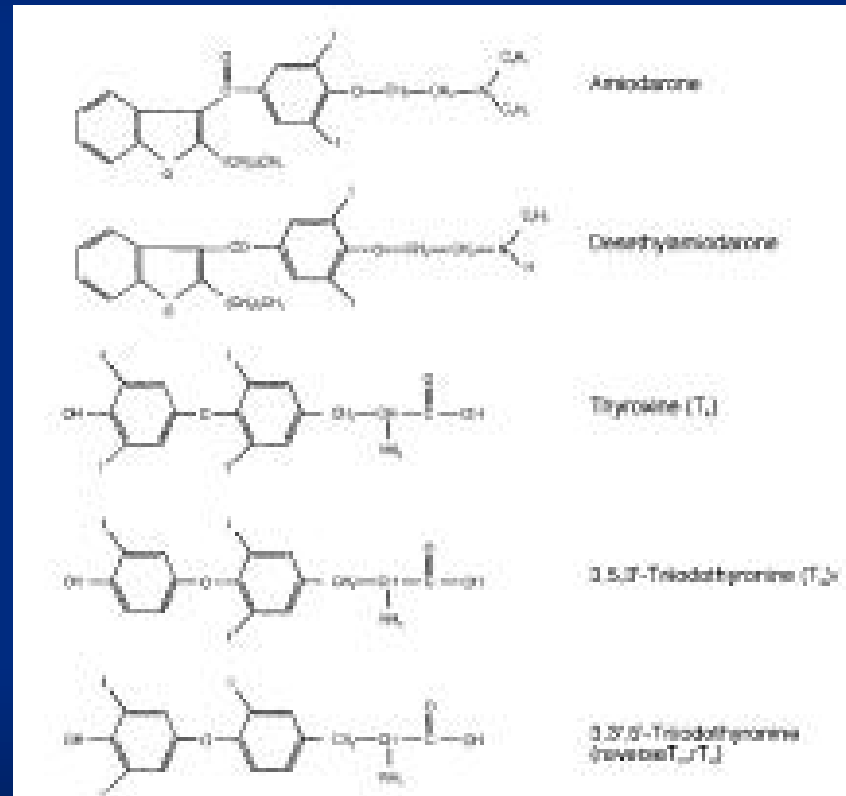
I POTIROI DI SMO IODI O-INDOTTO E/O GOZZO

SINERGISMO CON ALTRI FARMACI

- litio
- sulfisoxazolo
- sulfadiazina

Markou K. et al, Thyroid, 2001

STRUTTURA CHIMICA DEGLI ORMONI TIROIDEI E DELL'AMIODARONE



FARMACOCINETICA DELL'AMIODARONE

- Contenuto in iodio : 37% del peso
- emivita: 40 giorni
- biodisponibilità: 31% con picco plasmatico dopo 5 h
- 95% legame alle proteine plasmatiche (sop. Albumina)
- distribuzione tissutale: fegato, tessuto adiposo, polmone, rene, cuore, muscolo, tiroide, cervello
- concentrazione nella tiroide: 14mg/g
- meccanismi metabolici di dealchilazione, desiodazione, glucurono-coniugazione
- eliminazione: escrezione biliare e fecale (65-75%)

EFFETTI DELL'AMI ODARONE SULLA TIROI DE

Effetti del farmaco	Effetti iodio-indotti
Blocco dell' ingresso nella cellula degli ormoni tiroidei	Fallimento dell'escape all'effetto di Wolff-Chaikoff nei soggetti con TH (ipotiroidismo)
Inibizione della desiodasi tipo 1 e 2 ↑ T4 e FT4 ↑ rT3 ↓ T3 ↑ TSH (iniziale)	(Teoretico) potenziamento iodio-indotto dell'autoimmunità tiroidea accelerando il naturale corso di una latente malattia tiroidea e conseguente ipotiroidismo
Ridotto legame del T3 ai recettori, antagonismo degli ormoni tiroidei, possibile ipotiroidismo tessutale	Nei pazienti con noduli tiroidei autonomi o M di Graves latenti si induce ipertiroidismo per effetto Jod-Basedow
Citotossicità tiroidea AIT tipo 2	

EFFETTO DELL'AMIODARONE SULLA FUNZIONALITA' TIROI DEA

- Circa il 14-18% dei pazienti in terapia cronica con amiodarone sviluppa ipotiroidismo (AIH) o tireotossicosi (AIT).
- sia AIH che AIT possono svilupparsi in tiroidi normali o con malattie tiroidee preesistenti
- AIH è più frequente nelle aree iodio-sufficienti mentre AIT è più frequente nelle aree iodio-carenti

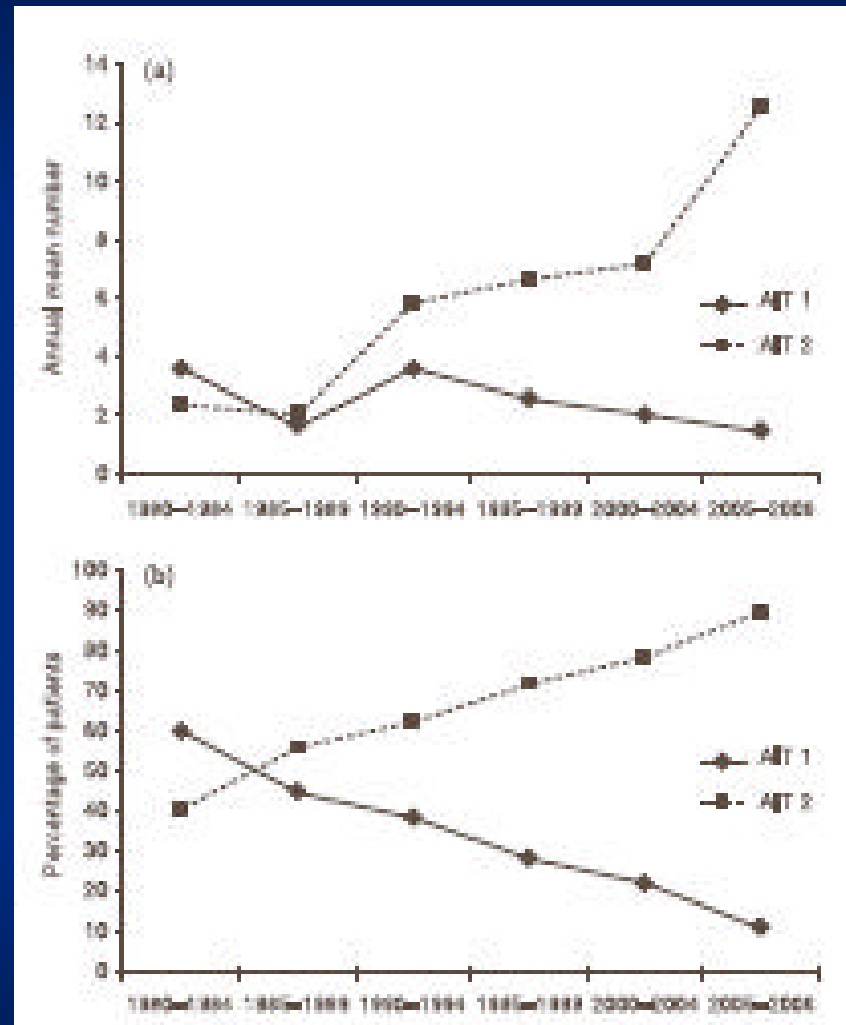
TIREOTOSSICOSI COSÌ DA AMIODARONE (AIT)

- Relativamente più frequente nel sesso maschile (M:F= 3:1)
- esordio spesso improvviso ed esplosivo
- può insorgere precocemente ma anche molto tempo dopo la sospensione del farmaco
- dovuta alla lunga emivita del farmaco, al deposito nei tessuti ed al lento rilascio, piuttosto che alla dose giornaliera o cumulativa

PATOGENESI DELLA TIREOTOSSICOSI DA AMIODARONE

- **Tipo 1** = tireotossicosi da eccessiva sintesi degli ormoni tiroidei indotta dal carico iodico dell'amiodarone nei soggetti con preesistente tireopatia (gozzo nodulare, pre Basedow)
- **Tipo 2** = tireotossicosi dovuta alla dismissione degli ormoni tiroidei preformati da parte dei follicoli tiroidei danneggiati da amiodarone (o iodio) in tiroide normale
- **Forme miste** = dovute al concorso di entrambi i meccanismi patogenetici

Prevalenza dell'AIT tipo 1 e tipo 2 in Italia (27 anni)



Bogazzi F. et al, Clin Endocrinol, 2007.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE DUE FORME DI AIT

	Tipo 1	Tipo 2
Tireopatia preesistente	SI	NO
24 H RAIU	Norm/alta	Bassa
Eco-color doppler	↑ vascolar	N vascolar
Livelli di IL-6 sierici	Nor-elev	Sp molto elev
Patogenesi	↑ ormonosintesi	↑ Rilascio ormoni
Efficacia di MMI (+ KLO4)	SI	NO
Efficacia degli steroidi	NO	SI
Evol verso l'ipotiroidismo	NO	Possibile
Scintig Tc-sesta MI BI	Elevata	Assente

TI REOTOSSICOSI COSI DA AMIODARONE

Quando trattare?	Sempre, sia forme cliniche che subcliniche
Come trattare?	Tipo 1= MMI +KCLO4 Tipo 2= steroidi Forme miste= MMI +KCLO4+ steroidi
Sospendere amiodarone?	Se possibile si
Cosa fare nelle forme resistenti?	Tx (RAI U non possibile) preparazione breve con acido iopanoico
Controlli post nelle forme distruttive?	SI = possibile evoluzione in ipotiroidismo

I POTI ROI DI SMO DA AMI ODARONE (AI H)

- E' più frequente nelle femmine (F:M = 1.5:1) e nei soggetti più anziani, si verifica più frequentemente nelle aree con adeguato apporto iodico
- può svilupparsi in soggetti con tiroide normale ed in soggetti con preesistente tireopatia di base , in particolare la tiroidite di Hashimoto

PATOGENESI DELL' IPOTIROIDISMO DA AMIODARONE

Tiroide anormale = incapacità di sfuggire all'effetto Wolff- Chaikoff

Tiroide normale = lievi difetti dell'ormonosintesi tiroidea

L'ipotesi più probabile è che questi meccanismi siano conseguenti ad un inapparente difetto dell'ormonogenesi tiroidea, come suggerito dalla positività del test al perclorato

EVOLUZIONE DELL' IPOTIROIDISMO DA AMIODARONE

- E' correlata alla presenza o meno di una tireopatia di base.
- nella maggior parte dei casi di ipotiroidismo da amiodarone insorto su una preesistente tireopatia, in particolare autoimmune, l'ipotiroidismo è permanente.
- quando si sviluppa in una tiroide apparentemente normale, l'ipotiroidismo è in genere transitorio.

I POTIROI DI SMO INDOTTO DA AMIODARONE

Quando trattare?	Tutte le forme cliniche
Come trattare?	L-T4 a tempo indefinito (TH) Rivalutazione no tireopatia di base
Cosa fare nell'ipotiroidismo subclinico?	TH+ (Amio SI /Amio/NO)=L-T4 TH- Amio SI = L-T4 TH- Amio NO= followup
Sospendere amiodarone?	Se possibile si

IMPIEGHI TERAPEUTICI DEGLI INTERFERONI TIPO I

Malattie neoplastiche

Leucemia a cellule capellute

Leucemia mieloide cronica

Leucemia linfatica cronica

Mieloma multiplo

Sarcoma di Kaposi in AI DS

Linfoma non Hodgkin

Linfoma a cellule T della cute

Carcinoide

Basalioma cutaneo

Carcinoma squamoso cutaneo

Carcinoma renale

Melanoma

Gliomi infantili

Malattie mieloproliferative

Malattie infettive

Epatite C

Epatite B

Condilomi acuminati

Papillomi laringei

Lebbra

Leishmaniosi

Sclerosi multipla

Nel 1985 è stato osservata per la prima volta la comparsa di ipotiroidismo in pazienti trattate con IFN α di origine leucocitaria per carcinoma della mammella.

Fentiman I.S. et al, Lancet, 1985.

EFFETTI DIRETTI DELL'IFN α SULL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

- Somministrazione acuta (1)
 - - TSH \downarrow - T3 \downarrow - rT3 \uparrow
- Somministrazione cronica (2)
 - TSH \uparrow a 1, 6 e 12 mesi
 - FT4, FT3 invariati
 - \downarrow TSH dopo TRH a 3 ma non a 6 mesi

Corssmit E.P. et al, JCEM, 1995, Preziati D. et al, Eur J Endocrinol, 1995.

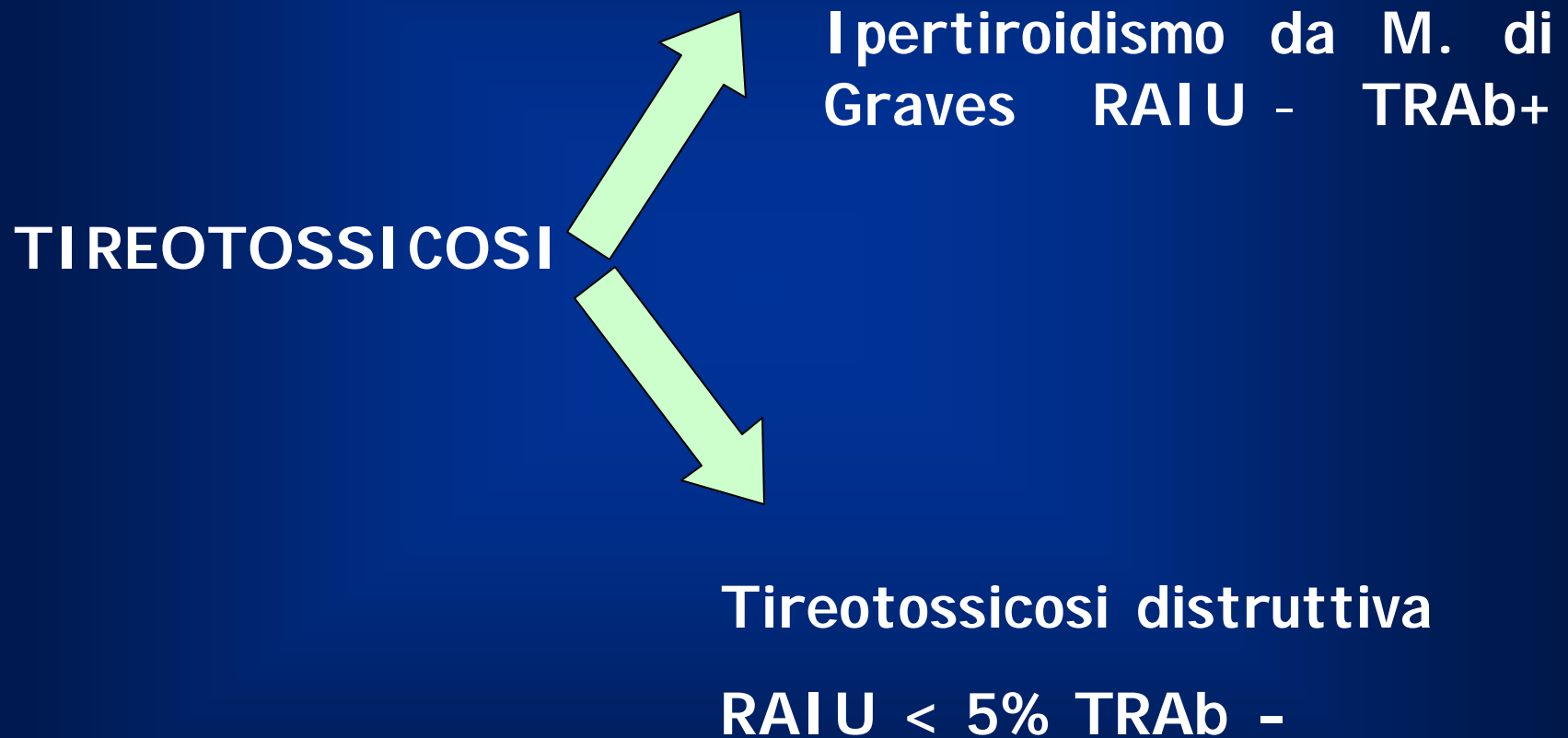
PREVALENZA DELLE DISFUNZIONI TIROIDEE IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

6.2%

- IPOTIROIDISMO 3.9%
- TIREOTOSSICOSI 2.3%

Monzani F. et al, Clin Exp Med, 2004.

DEFINIZIONE DELLA TIREOTOSSICOSI



FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

DOSE E DURATA DI IFN (?)

SESSO = le donne hanno un rischio relativo di sviluppare tireopatie da IFN 3-7 volte più elevato secondo alcuni studi (dato non confermato).

Koh L.K.H. et al, *Thyroid*, 1997, Prummel M.F. et al, *Thyroid*, 2003, Monzani F. et al, *Clin Exp Med*, 2004, Carella C. et al, *JCEM*, 2004.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

CONDIZIONE MORBOSA = l'infezione da virus C può predisporre allo sviluppo di malattie tiroidee autoimmuni. Una positività degli anticorpi antitiroide è stata riscontrata nel 20-42% dei pazienti HCV positivi ma solo nel 5-10% dei pazienti HBV positivi.

L'ipotesi più probabile è che l' HCV divida alcune sequenze aminoacidiche con gli antigeni del tessuto tiroideo.

Tran A. et al, *Hepatology*, 1993.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

IODIO = dati epidemiologici e clinici suggeriscono che la supplementazione di iodio in un' area ad insufficiente apporto iodico può scatenare autoimmunità tiroidea.

Nell'uomo, la concomitante somministrazione di quantità farmacologiche di iodio a pazienti eutiroidei affetti da HCV epatite trattati con IFN α non aumenta la frequenza di malattie tiroidee rispetto alla sola somministrazione di iodio.

Minelli R. et al, Clin Endocrinol (Oxf), 1999.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

TIPICI DI IFN = in pazienti affetti da HCV epatite, la terapia con IFN α con-1 ha effetti citotossici più elevati sul tireocita con un' incidenza più elevata di tireotossicosi distruttive rispetto alla terapia con IFN α 1.

Mazziotti G. et al, J Endocrinol Invest, 2002.

La frequenza di malattie tiroidee con l' IFN PEG non è diversa dagli altri IFN α .

Fried M.W. et al, N Engl J Med, 2002.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

RI BAVIRINA= i pazienti trattati con IFN α e ribavirina non hanno un rischio aumentato di sviluppare autoimmunità tiroidea ma hanno un rischio relativo di 4.3 di sviluppare alterazioni della funzionalità tiroidea per un' aumentata risposta immune Th1 che induce citotossicità cellulo mediata.

Carella C. et al, Eur J Endocrinol, 2002.

La prevalenza di alterazioni della funzionalità tiroidea durante il trattamento combinato con IFN + ribavirina è del 12.1%, più alta di quelli trattati solo con IFN.

De Oliveira Andrade L.J. et al, BJID, 2008.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

IFN α + IL2 = aumentano il rischio di alterazioni della funzionalità tiroidea (prevalenza dell'ipotiroidismo fino al 17.2% e della tireotossicosi fino al 7.3%)

Jacobs E.L. et al, *J Immunother*, 1991.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

PRESENZA DI ANTICORPI ANTITIROIIDE
PRE TERAPIA CON IFN = circa il 50% dei pazienti
con AbTPO positivi pre trattamento con IFN α
sviluppano alterazioni della funzionalità tiroidea
rispetto al 5.4% dei pazienti con AbTPO negativi.

Koh L.K.H. et al, Thyroid, 1997.

FATTORI DI RISCHIO PER L' INSORGENZA DI DISFUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIA CON IFN

CONCENTRAZIONI SIERICHE DI CXCL10 = la comparsa di malattie tiroidee durante la terapia con IFN α si associa con livelli sierici di CXCL10 prima e durante la terapia, significativamente più bassi.

Rotondi M. et al, Eur J Endocrinol, 2007.

MECCANISMO D'AZIONE DELL' IFN

- L'ipotesi più probabile è che la disfunzione tiroidea possa essere il risultato dell'esacerbazione di processi autoimmuni tiroidei latenti
- È stato anche suggerito in vitro ed in vivo che l' IFN ha una tossicità diretta sulla tiroide, indipendente dai processi autoimmuni tiroidei.

Yamazaki K. et al, JCEM, 1993, Roti E. et al, Am J Med, 1996.

PRESENTAZIONE DELLE DISFUNZIONI TIROIDEE

Accanto alla comparsa di alterazioni funzionali tiroidee è possibile osservare durante la terapia con IFN la comparsa di anticorpi circolanti contro i vari antigeni tiroidei. Il titolo degli anticorpi può ridursi o negativizzarsi dopo la sospensione della terapia con IFN; raramente può aumentare. Nei pazienti con C-HC non si osserva alcuna correlazione tra comparsa di alterazioni della funzione tiroidea ed efficacia della terapia con IFN.

OPZIONI TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO UNA DISFUNZIONE TIROIDEA DURANTE LA TERAPIA CON IFN I POTIROIDISMO

- mantenere IFN + levo -tiroxina
- Obiettivo= mantenere TSH normale
- Dopo terapia con IFN verificare se ipo permanente riducendo progressivamente la dose di L-tiroxina fino a sospensione.

Il riscontro di valori normali di TSH in corso di terapia con levo-tiroxina e la presenza di anticorpi antitiroidei a titolo elevato fanno sospettare che l'ipotiroidismo sia permanente.

OPZIONI TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO UNA DISFUNZIONE TIROIDEA DURANTE LA TERAPIA CON IFN

MALATTIA DI GRAVES

I pazienti che sviluppano MG possono proseguire la terapia con IFN in associazione, generalmente, a basse dosi di metimazolo. La funzione tiroidea dovrà essere controllata mensilmente durante la terapia con IFN e ogni 3-6 mesi dopo la sospensione. Nei pazienti che richiedono un trattamento con IFN per tempi prolungati, consigliamo un trattamento definitivo (Tx,¹³¹I)

Minelli R. et al, J Invest Med, 2005.

OPZIONI TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO UNA DISFUNZIONE TIROIDEA DURANTE LA TERAPIA CON IFN

TIREOTOSSICOSI DI STRUTTURA

Le linee guida terapeutiche attuali prevedono la sospensione dell'IFN ed il trattamento con metilprednisolone alla dose di 4-16 mg/die per 30-60 giorni. I nostri dati mostrano che la semplice sospensione di IFN, è in grado di far regredire la TD evitando effetti indesiderati in pazienti con funzione epatica già compromessa.

Minelli R. et al, Horm Res, 2005.

EVOLUZIONE DELLE ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITA' TIROIDEA DA INTERFERONE

Disf. Tiroidee	Transitorie	Permanenti
IPOTIROIDISMO		
N= 108 (62.1%)	56 (51.9%)	52 (48.1%)
TIREOTOSSICOSI		
N= 66 (37.9%)	45 (68.2%)	21 (31.8%)

Monzani F. et al, Clin Exp Med , 2004.

LITIO E TIROIIDE

- Impiegato nella profilassi delle depressioni bipolari
- è concentrato dalla tiroide ed inibisce la captazione tiroidea dello iodio
- inibisce l'accoppiamento delle iodotirosine, modifica la struttura della tireoglobulina ed inibisce la secrezione degli ormoni tiroidei con eventuale sviluppo di ipotiroidismo e/o gozzo

LITIO E TIROIIDE

- patogenesi dell'ipotiroidismo da litio è sia autoimmune che per una diretta azione del litio sulla secrezione degli ormoni tiroidei
- iodio e litio possono agire sinergicamente per produrre ipotiroidismo
- il litio modifica molti aspetti dell'immunità umorale e cellulare in vitro ed in vivo

LITIO E TIROIIDE

- il titolo degli Ab antitiroide aumenta nei pazienti con Ab antitiroide positivi prima della somministrazione di litio, mentre il litio non induce la sintesi de novo di Ab antitiroide
- la prevalenza degli Ab antitiroide nei pazienti in terapia cronica con litio va dal 10% al 33%
- il gozzo per un aumento del TSH dopo inibizione del rilascio degli ormoni tiroidei, si manifesta con una frequenza che va da 0% a 60%

LITIO E TIROIIDE

- ipotiroidismo clinico e subclinico (F/M= 5:1) durante il trattamento con litio si associano generalmente a positività degli AbTPO ma possono manifestarsi anche in loro assenza
- nonostante l'effetto soppressivo del litio sulla funzione tiroidea, durante la terapia con litio sono stati descritti 40-50 casi di tireotossicosi
- la terapia con litio si associa ad aumentata risposta del TSH al TRH nel 50%-100% dei pazienti

LITIO E TIROIIDE

150 pazienti in terapia con litio dal 1989 sono stati seguiti per 15 anni

Ab antitiroide incidenza anno = 1.7% (1.8% F, 1.4% M)
(non diversa dalla popolazione generale)

Ipotiroidismo incidenza anno = 1.5% (F=M) (non diversa dalla popolazione generale)

Iperitiroidismo incidenza anno = 0.1% (non diversa dalla popolazione generale)

I soggetti con Ab antitiroide hanno un rischio maggiore di sviluppare ipotiroidismo che richiede terapia con L-T4 (incidenza anno = 6.4%)

3 pazienti (F) sottoposti a TX = 2 per gozzo multinodulare, 1 per carcinoma papillare multicentrico

Bocchetta A. et al, J Endocrinol Invest, 2007.



CORREGGIO , DIANA 1518-19, affresco, Camera della Badessa , Convento di San Paolo, PARMA