

TIREOPATIA DA AMIODARONE

La terapia con amiodarone viene eseguita dai cardiologi soprattutto nelle aritmie sopraventricolari, in pazienti con cardiopatia ischemica e congestizia.

Le dosi terapeutiche possono essere elevate nelle forme acute nelle quali il trattamento endovena viene effettuato al fine di ottenere la cardioversione farmacologica; mentre nelle terapie di mantenimento la dose è compresa tra 200 e 400 milligrammi di amiodarone giornalieri.

L'amiodarone è un farmaco con una buona efficacia terapeutica, che però non è scevro da effetti collaterali: in oltre il 90% dei casi si sono osservati micro-depositi a livello corneale, ed in una percentuale che va dal 14 al 18% in alcuni studi si arriva fino al 24% si sono evidenziati effetti sulla tiroide sia in ipo che in ipertiroidismo.

Una cp da 200 mg di amiodarone contiene 75 mg di iodio, circa il 10% di questo è rilasciato per desiodazione e quindi la disponibilità è di circa 7,5 mg al giorno. L'apporto di iodio giornaliero raccomandato dall'OMS è di 150 microgrammi al giorno, quindi nella terapia cronica con amiodarone si somministra al pz una quantità di iodio che è da 50 a 100 volte superiore all'apporto giornaliero raccomandato.

L'amiodarone è una molecola poco solubile che si accumula in diversi tessuti soprattutto nel fegato e nel tessuto adiposo e può essere rilasciata per tantissimo tempo anche dopo la sospensione del farmaco. Possono esserci casi di patologie indotte da amiodarone anche dopo un anno un anno e mezzo dalla sua sospensione. Gli effetti dell'amiodarone sulla tiroide sono:

1) INIBIZIONE DELLA DESIODASI 5' di tipo UNO enzima presente in tutti i tessuti in particolare nel fegato rene e tessuto scheletrico, la cui funzione è quella di rimuovere un atomo di iodio dal T4 in modo da formare il T3. L'inibizione di questo enzima porta alla diminuzione del T3 un aumento del T4 che non viene metabolizzato, e uno shift della desiodazione del T4 a produzione di un metabolita inerte Reverse T3, configurando un quadro definito di low T3 syndrome.

2) INIBIZIONE DELLA DESIODASI 5' di tipo SECONDO presente in alcuni tessuti tra i quali l'ipofisi. Questo enzima sembra essere importante nella regolazione del feedback negativo con il TSH. Inibendo questo ormone il T4 non può essere convertito a T3 all'interno della cellula ipofisaria, ne consegue che c'è meno T3 per inibire il gene del TSH, c'è quindi un aumento del TSH.

A livello periferico l'amiodarone può contrastare il re-uptake intracellulare degli ormoni tiroidei determinando quindi un ridotto ingresso nella cellula di T4, e una ridotta desiodazione a T3. Tutto ciò, può avere anche un ulteriore effetto di inibizione dell'interazione degli ormoni tiroidei con i recettori nucleari specifici, determinando quindi un antagonismo recettoriale e pertanto un quadro chiamato ipotiroidismo periferico. Ci sono poi degli effetti citotossici veri e propri con danno follicolare e fuoriuscita di ormoni tiroidei, che possono essere dovuti a tossicità diretta della molecola in se o anche all'eccesso di iodio secondario.

In seguito alla terapia con amiodarone la funzione tiroidea può essere quindi alterata con casi ipertiroidismo e di ipotiroidismo, non è raro osservare lo shift tra le due forme. La probabilità di sviluppare malattie della tiroide aumenta con la durata del trattamento. La popolazione italiana ha carenza iodica; in molte zone l'apporto giornaliero è di 68 microgrammi al giorno mentre negli Stati Uniti varia da 185 a 300 microgrammi al giorno. Negli Stati Uniti si vedono soprattutto ipotiroidismi, in Italia ipertiroidismi.

Nella tireopatia indotta da amiodarone si distinguono due forme: tipo UNO e tipo DUE, a seconda che sia presente o meno una malattia tiroidea preesistente.

Il tipo UNO prevede che il soggetto abbia già una malattia tiroidea ovvero un gozzo multinodulare, un adenoma di Plummer o un morbo di Basedow. Il carico di iodio determina un notevole apporto di substrato ad una ghiandola che è già pronta a trasformarlo in ormone con il risultato di un'eccessiva sintesi e secrezione.

Il tipo DUE invece insorge su una tiroide apparentemente normale, la patogenesi è qui dovuta ad un elevato rilascio. La molecola stessa dell'amiodarone ma anche l'eccesso di iodio che porta con se

determinano un effetto di citolisi con rottura del follicolo e fuoriuscita di colloide che viene scissa in ormoni tiroidei. Questo ipertiroidismo viene anche definito **Amiodarite**, cioè un'inflammazione della tiroide dovuta ad amiodarone.

All'ecografia il tipo UNO mostra un quadro tipico di un gozzo nodulare o diffuso, mentre invece nel tipo DUE l'ecopattern disomogeneo è dovuto all'edema e all'imbibizione infiammatoria; questo quadro è differenziabile da una tiroidite per l'assenza di anticorpi anti-tireoglobulina, anti-perossidasi e anti-recettore del TSH che invece sono presenti nel tipo UNO quando c'è ad esempio un Basedow non ancora manifesto clinicamente o in fase di remissione. L'eco-color Doppler mostra un'aumentata vascolarizzazione o noduli caldi nel tipo UNO mentre è normale nel tipo DUE.

Importante per la diagnosi differenziale è l'esecuzione di una scintigrafia. Si ha una bassa captazione nel tipo DUE, dovuta proprio alla ressi follicolare da eccesso di iodio, mentre si ha una captazione normale o alta nel tipo UNO. Nei casi in cui la captazione di radio iodio è bassa anche nel tipo UNO questo esame non risulta dirimente. L'interleuchina 6 (IL-6), parametro infiammatorio, appare normale o bassa nel tipo UNO, elevata invece nel tipo DUE.

La terapia dell'ipertiroidismo di tipo UNO si avvale di farmaci quali Metimazolo, Propiltiouracile e Perclorato di Potassio. Nei pazienti, spesso anziani, con grave cardiopatia in atto, il Perclorato di Potassio consente di aumentare il flusso di iodio dall'interno della tiroide verso l'esterno e quindi di ridurre l'accumulo di iodio. Il dosaggio di questo farmaco non deve superare il milligrammo pro die, in quanto potenzialmente tossico per il midollo osseo ove può dare aplasia. Il Metimazolo e il Propiltiouracile inibiscono la formazione del nuovo ormone. Questi sono farmaci più torpidi ad agire in quanto gli ormoni preformati continuano ad essere dimessi a elevata velocità.

Il tipo DUE andrebbe invece trattato esclusivamente con cortisonici a medie dosi tra i 25 e i 50 mg giornalieri per un mese e poi a scalare ad ogni 15 gg fino all'ottenimento dell'eutiroidismo.

Necessario comunque un follow up ravvicinato in quanto frequentemente a questa distruzione tiroidea fa seguito un'insufficienza funzionale ovvero un'ipotiroidismo.

Spesso ci si trova di fronte a forme molto gravi di ipertiroidismo in cui si danno tutti e tre i tipi di farmaci assieme.

Nelle forme resistenti, dove nonostante la tripla terapia non raggiungono l'eutiroidismo, quindi non si osserva una riduzione di FT4 nei due mesi successivi di terapia, con possibile aumento del rischio di mortalità del paziente cardiopatico, il trattamento di elezione è la chirurgia.

I pazienti in terapia con amiodarone hanno livelli di ormoni tiroidei diversi da quelli della popolazione normale. L'FT4 è ai limiti superiori di normalità mentre l'FT3 è invece ridotto, il TSH può essere di vario tipo anche leggermente aumentato. In questo caso non si considera la presenza di un vero e proprio ipotiroidismo che quindi non va trattato.

Nell'ipotiroidismo la situazione è sicuramente meno grave. Se si sviluppa un ipotiroidismo lieve in seguito al trattamento farmacologico e rimane in forma subclinica, non dev'essere necessariamente trattato. Se la terapia con amiodarone è considerata imperativa da parte del cardiologo si può associare la terapia sostitutiva.

Quando gli anticorpi anti-tiroide sono invece positivi, la terapia è comunque necessaria in quanto in genere è associato un ipotiroidismo importante. Se gli anticorpi sono negativi il paziente va seguito nel tempo per monitorizzare la possibile evoluzione verso una tireopatia autoimmune.

Prima di iniziare la terapia con amiodarone andrebbero effettuati i dosaggi degli ormoni tiroidei e degli anticorpi anti-tiroide, per verificare la situazione tiroidea di base e poi stabilire un follow up a 3, 6 e 12 mesi.