

CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY



20/21
MAGGIO 2016



VERONA



FIRENZE



CATANIA

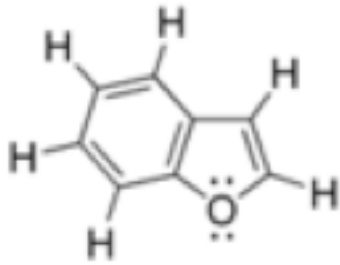
TIROIDE E CUORE

AMIODARONE E TIROIDE

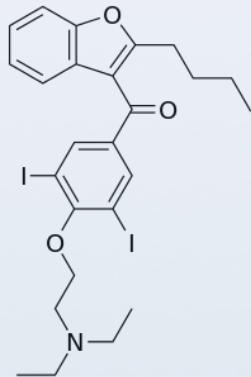
V. NOVIZIO

U.O. ENDOCRINOLOGIA
A.O.R.N. "A. CARDARELLI"
NAPOLI

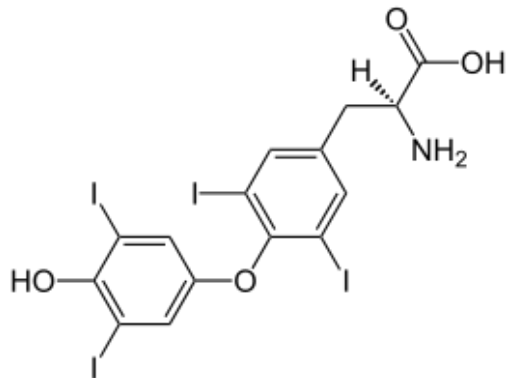
Catania 20-21 maggio 2016



BENZOFURANO



AMIODARONE



TIROXINA

- Tondeur e Binon nel 1961 scoprono la molecola presso l'industria farmaceutica Labaz di Bruxelles.
- Suo uso come farmaco anti-anginoso, soprattutto in Europa.
- 1970 Singh e Vaughan-Williams ne dimostrano le proprietà antiaritmiche
- Suo uso come antiaritmico e non più come antianginoso a partire dalla metà degli anni 70
- Dicembre 1985 : approvazione da parte della FDA

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI

(secondo Vaughan-Williams)

CLASSE

Ia

Ib

Ic

II

III

IV

- Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche) extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale.
- Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Extrasistoli e tachicardie ventricolari.
- Trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.

Propranololo

Blocco recettori β

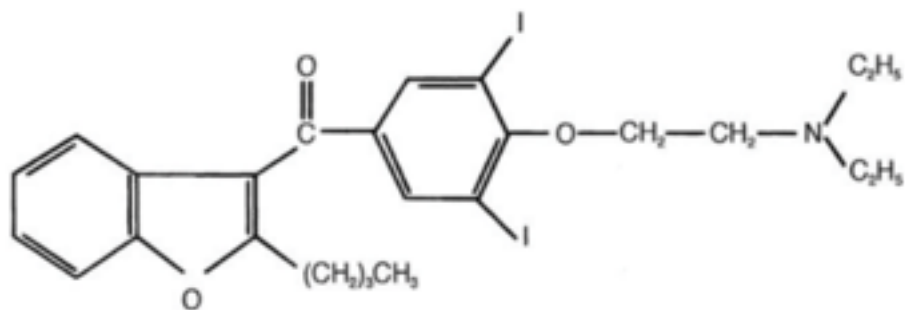
- la prevenzione e la terapia della fibrillazione atriale e nella prevenzione delle tachicardie ventricolari recidivanti; in quest'ultimo caso si è rilevato particolarmente utile nel ridurre gli episodi di scarica del Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD)
- Nella chirurgia cardiaca trova impiego nel limitare gli episodi di fibrillazione atriale post-operatoria

PDA = Po

ffettivo

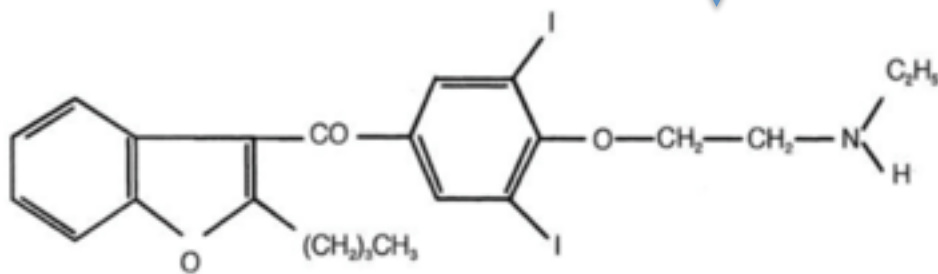
Amiodarone

- Assorbimento lento e molto variabile
- Dopo somministrazione singola, la Cmax viene raggiunta dopo 3-7 h
- La biodisponibilità orale varia tra il 30-80% a seconda del singolo paziente (50% il valore medio).
- Volume di distribuzione molto grande ma variabile per il vasto accumulo in vari distretti (tessuto adiposo ed organi altamente perfusi come fegato, polmoni, milza).
- Gli effetti terapeutici si ottengono generalmente dopo una settimana (da pochi giorni a due settimane) a seconda della dose di carico.
- Emivita lunga con considerevole variabilità interindividuale (da 20 a 100 giorni). Durante i primi giorni di terapia il farmaco si accumula in quasi tutti i tessuti, specialmente in quello adiposo: dopo 30 giorni dalla sospensione del farmaco le concentrazioni plasmatiche sono ancora il 16-34% della dose.
- L'eliminazione (prevalentemente per via biliare e fecale, trascurabile quella renale) si verifica dopo qualche giorno



Amiodarone

Dealchilazione



Desetilamiodarone

Table II. Adverse events of AMIO therapy

Organ	Frequency	Side effects
Endocrine — thyroid	15–20%	Abnormal thyroid function tests, hypothyroidism and hyperthyroidism
Cardiovascular	< 10%	Bradycardia (5%), QT prolongation, heart block, and rarely (< 1%) torsades de pointes
Respiratory	1–17%	Lipoid pneumonia (usually asymptomatic), amiodarone toxicity manifesting as pneumonitis (0.1–1.6%) (chronic cough, breathlessness and interstitial infiltrates on chest X-ray), frank pulmonary fibrosis, and very rarely adult respiratory distress syndrome (ARDS)
Skin	≤ 75%	Photosensitivity (25–75%), slate grey pigmentation (< 10%), alopecia (< 10%)
Hepatic	≤ 30%	Abnormalities in liver function tests (< 30%), hepatitis and cirrhosis (< 3%)
Neurological	3–35%	Tremor, gait problems and cognitive impairment. Sensorimotor polyneuropathy (≤ 1%) with distal predominance, optic neuritis and neuropathy (≤ 1%)
Eyes	≤ 100%	Eyes (≤ 100%) Corneal micro-deposits (100%) — reversible on stopping the medication. Optic neuropathy and optic neuritis

INIBIZIONE 5'-D TIPO II
(IPOFISI)

La maggior parte delle alterazioni laboratoristiche tiroidee riscontrabili nei pazienti in trattamento con amiodarone non deve essere sempre considerata espressiva di patologia tiroidea

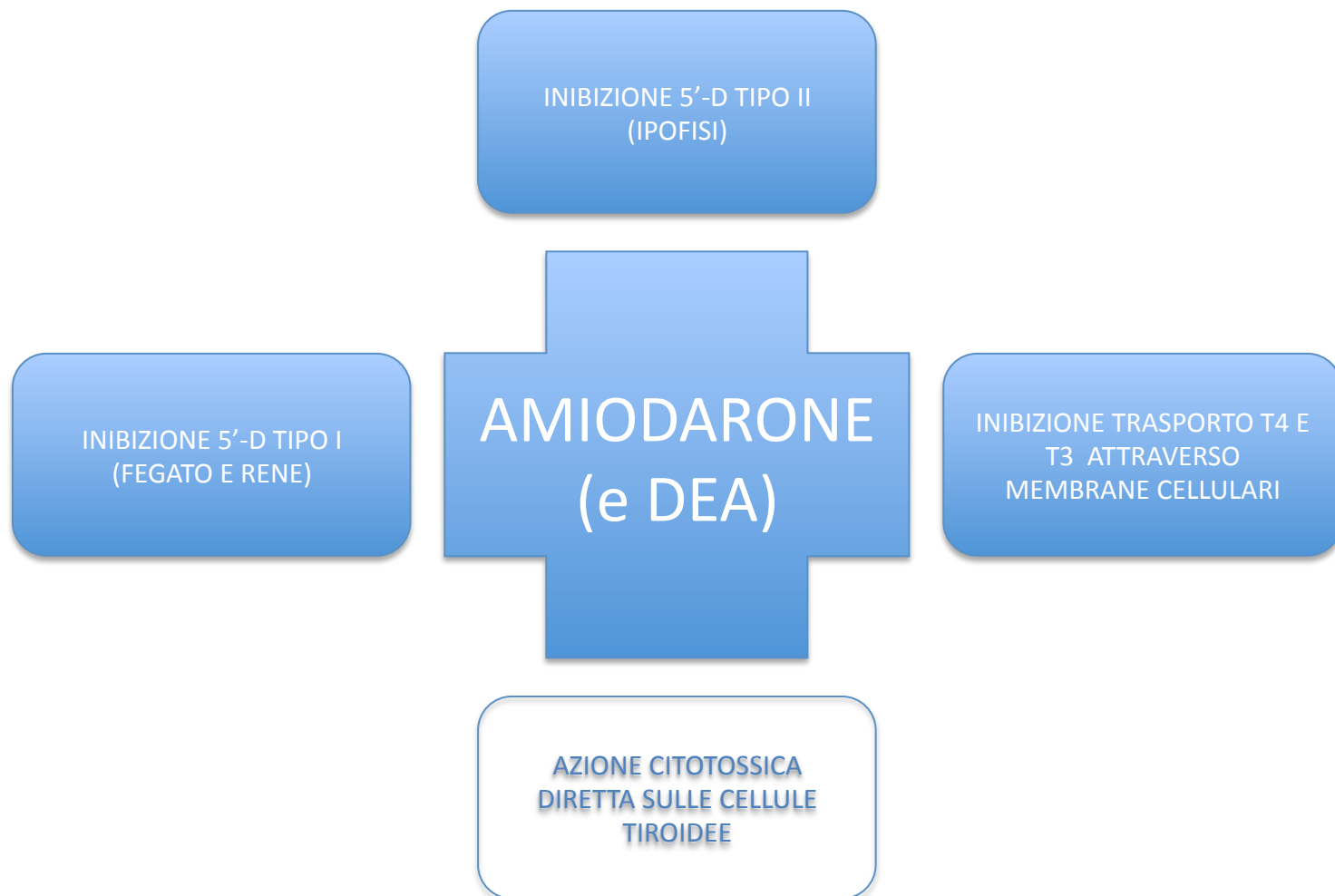
INIBIZIONE 5'-D TIPO I

AMIODARONE
(e DEA)

INIBIZIONE TRASPORTO T4 E
T3 ATTRAVERSO
MEMBRANE CELLULARI

Table I. Changes in thyroid function tests in euthyroid patients under chronic AMIO therapy

Serum hormone level	Early effects (< 3 months)	Late effects (> 3 months)
fT4 and TT4	↑ 50%	↑ 20–40% of baseline values (may be slightly above the reference value)
T3	↓ 15–20%	Remains in the low/low-normal ranges
TSH	↑ 20–50%, transient	Normal



Distorsione marcata dell'architettura tiroidea, apoptosi, necrosi, presenza di inclusioni, lipofuscinogenesi, infiltrazione macrofagica e marcata dilatazione del reticolo endoplasmatico.

Fino al 50% delle cellule tiroidee può andare incontro a lisi per concentrazioni di amiodarone pari a 200 $\mu\text{mol/l}$.

AZIONE CITOTOSSICA
DIRETTA SULLE CELLULE
TIROIDEE

AMIODARONE

AZIONE CITOTOSSICA
INDIRETTA SULLE CELLULE
TIROIDEE

AMIODARONE

AZIONE DERIVANTE DA PROPRIETÀ INTRINSECHE DELLA MOLECOLA + ECCESSO DI IODIO

TIREOTOSSICOSI AMIODARONE INDOTTA (AIT) M:F=3:1			IPOTIROIDISMO AMIODARONE INDOTTO (AIH) F:M=1,5:1
Eccesso di iodio Fenomeno di Jod- Basedow ↓ IPERFUNZIONE (AIT TIPO 1)	Effetto citotossico diretto/indiretto ↓ Tiroidite distruttiva ↓ TIREOTOSSICOSI (AIT TIPO 2)	FORME MISTE	• Fallimento del fenomeno di escape dall'effetto Wolff-Chaikoff • S f u m a t o d e f i c i t ormonogenesi • Interazione recettoriale • Possibile mediazione auto - anticorpale
Gozzo diffuso/ nodulare	Ghiandola tiroidea spesso normale		

Presentazione clinica di AIT

- Sintomatologia classica: perdita di peso, intolleranza al caldo, affaticamento, debolezza muscolare, diarrea, oligomenorrea, nervosismo, ansia, palpitazioni.
- Alcune caratteristiche peculiari:
 - Paucisintomaticità nei pazienti anziani
 - Viceversa sintomatologia più eclatante nei pazienti giovani.
 - La recidiva o l'esacerbazione di una sottostante patologia cardiaca può costituire il primo sintomo
 - L'improvvisa necessità di ridurre il dosaggio del warfarin può far sospettare la presenza di un ipertiroidismo

	Type 1 AIT	Type 2 AIT
Underlying thyroid abnormality	Yes	No (small goitre may be present)
Mechanism	Excessive hormone production (true hyperthyroidism)	Thyroid destruction (destructive thyroiditis)
Prevalence	More common in iodine deficient areas	More common in iodine replete areas
Duration of amiodarone intake	Usually shorter (< 1–2 years)	Usually longer (> 2 years)
Thyroid morphology	Multi-nodular or diffuse goitre	Occasionally small goitre
Iodine uptake	Low/normal/raised,	Low/absent
MIBI	Thyroid retention	Absent uptake
T4/T3 ratio	Usually < 4	Usually > 4
Thyroid antibodies/TRAb	present in GD	Usually absent
Spontaneous remission	No	Possible
Thyroid ultrasound	Nodular or diffuse goiter	Normal (hypoechoic) gland (small goitre)
Colour flow Doppler	High vascularity	Absent vascularity
Preferred medical therapy	Antithyroid medication	Steroids
Subsequent hypothyroidism	Unlikely	Possible
Subsequent therapy for the underlying thyroid disease	Likely	No

The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

Tomisti L, Urbani C, Rossi G, Latrofa F, Sardella C, Manetti L, Lupi I, Marcocci C, Bartalena L, Curzio O, Martino E, Bogazzi F.

BACKGROUND: It is widely accepted that type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) generally occurs in patients with a normal thyroid gland without signs of thyroid autoimmunity. However, it is currently unknown if the presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) in AIT patients without other signs of an underlying thyroid disease may impair the response to glucocorticoid therapy.

METHODS:

We performed a pilot retrospective cohort study with matched-subject design and an equivalence hypothesis, comparing the response to glucocorticoid therapy between 20 AIT patients with a normal thyroid gland, low radioiodine uptake, undetectable TSH receptor antibodies and positive TgAb and/or TPOAb (Ab+ group), and 40 patients with the same features and absent thyroid antibodies (Ab- group).

RESULTS:

The mean cure time was 54 ± 68 days in the Ab+ group and 55 ± 49 days in the Ab- group ($p = 0.63$). The equivalence test revealed an equivalent cure rate after 60, 90 and 180 days ($p = 0.67, 0.88$ and 0.278 , respectively). The occurrence of permanent hypothyroidism was higher in the Ab+ group than in the Ab- group (26.3 vs 5.13 %, $p = 0.032$).

CONCLUSIONS:

The presence of TgAb and/or TPOAb does not affect the response to glucocorticoid therapy, suggesting that the patients with features of destructive form of AIT should be considered as having a type 2 AIT irrespective of the presence of TgAb or TPOAb. These patients have a higher risk of developing hypothyroidism after the resolution of thyrotoxicosis and should be monitored accordingly.

	Type 1 AIT	Type 2 AIT
Underlying thyroid abnormality	Yes	No (small goitre may be present)
Mechanism	Excessive hormone production (true hyperthyroidism)	Thyroid destruction (destructive thyroiditis)
Prevalence	More common in iodine deficient areas	More common in iodine replete areas
Duration of amiodarone intake	Usually shorter (< 1–2 years)	Usually longer (> 2 years)
Thyroid morphology	Multi-nodular or diffuse goitre	Occasionally small goitre
Iodine uptake	Low/normal/raised,	Low/absent
MIBI	Thyroid retention	Absent uptake
T4/T3 ratio	Usually < 4	Usually > 4
Thyroid antibodies/TRAb	present in GD	Usually absent
Spontaneous remission	No	Possible
Thyroid ultrasound	Nodular or diffuse goiter	Normal (hypoechoic) gland (small goitre)
Colour flow Doppler	High vascularity	Absent vascularity
Preferred medical therapy	Antithyroid medication	Steroids
Subsequent hypothyroidism	Unlikely	Possible
Subsequent therapy for the underlying thyroid disease	Likely	No

The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis.

Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S.

BACKGROUND:Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) is caused by excessive hormone synthesis and release (AIT I) or a destructive process (AIT II). This differentiation has important therapeutic implications.

PURPOSE:

To evaluate (^{99m})Tc-sestaMIBI (MIBI) thyroid scintigraphy in addition to other diagnostic tools in the diagnosis and management of AIT.

SUBJECTS AND METHODS:

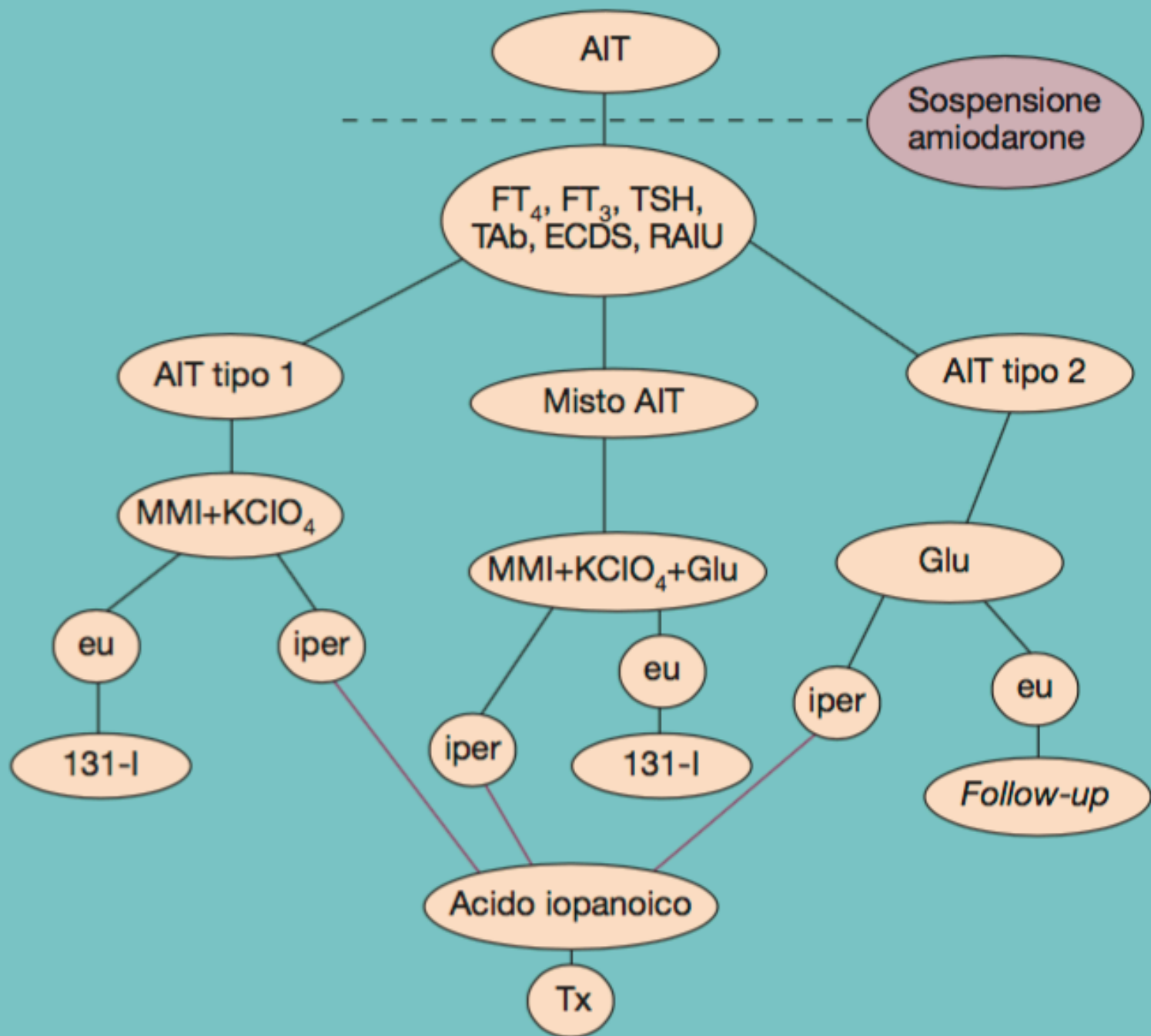
Thyroid and (^{99m})Tc-MIBI scintigraphies were performed in 20 consecutive AIT patients, along with a series of biochemical and instrumental investigations (measurement of thyrotrophin, free thyroid hormones and thyroid autoantibodies; thyroid colour-flow Doppler sonography (CFDS) and thyroid radioiodine uptake (RAIU)).

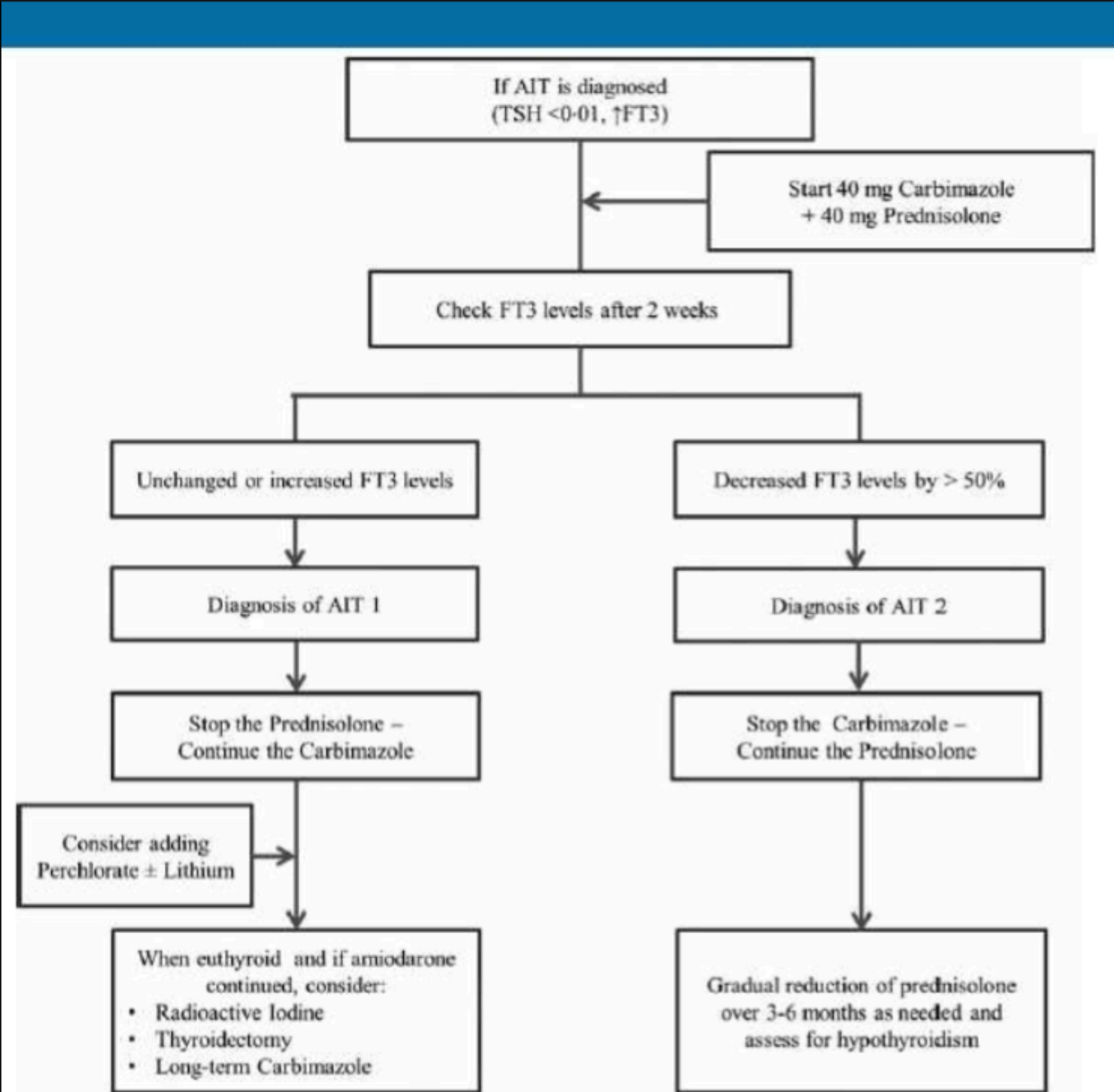
RESULTS:

On the basis of instrumental and laboratory data (excluding thyroid (^{99m})Tc-MIBI scintigraphy) and follow-up, AIT patients could be subdivided into six with AIT I, ten with AIT II and four with indefinite forms of AIT (AIT Ind). (^{99m})Tc-MIBI uptake results were normal/increased in all the six patients with AIT I and absent in all the ten patients with AIT II. The remaining four patients with AIT Ind showed low, patchy and persistent uptake in two cases and in the other two evident MIBI uptake followed by a rapid washout. MIBI scintigraphy was superior to all other diagnostic tools, including CFDS (suggestive of AIT I in three patients with AIT II and of AIT II in three with AIT Ind) and RAIU, which was measurable in all patients with AIT I, and also in four out of the ten with AIT II.

CONCLUSION:

Thyroid MIBI scintigraphy may be proposed as an easy and highly effective tool for the differential diagnosis of different forms of AIT.





AMIODARONE

AZIONE DERIVANTE DA PROPRIETÀ INTRINSECHE DELLA MOLECOLA + ECCESSO DI IODIO

TIREOTOSSICOSI AMIODARONE INDOTTA (AIT) M:F=3:1			IPOTIROIDISMO AMIODARONE INDOTTO (AIH) F:M=1,5:1
Eccesso di iodio Fenomeno di Jod- Basedow ↓ IPERFUNZIONE (AIT TIPO 1)	Effetto citotossico diretto/indiretto ↓ Tiroidite distruttiva ↓ TIREOTOSSICOSI (AIT TIPO 2)	FORME MISTE	• Fallimento del fenomeno di escape dall'effetto Wolff-Chaikoff • S f u m a t o d e f i c i t ormonogenesi • Interazione recettoriale • Possibile mediazione auto - anticorpale
Gozzo diffuso/ nodulare	Ghiandola tiroidea spesso normale		

Amiodarone-induced hypothyroidism (AIH)

- 25,8% nella forma subclinica e 5% nella forma clinica tra i pazienti che assumo amiodarone.
 - Batcher EL, Tang XC, Singh BN et al., SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial brillation. Am J Med 2007; 120: 880–885.
- Nessuna associazione tra comparsa di AIH e dose giornaliera e dose cumulativa di amiodarone
 - ↓ incidenza 5-10% dopo trattamento prolungato con amiodarone (>1 anno)
- Tiroidite cronica autoimmune : principale fattore di rischio per la comparsa e il mantenimento dell'AIH.
 - Rispetto ad un uomo senza autoimmunità tiroidea, il rischio che una donna con presenza di autoanticorpi tiroidei è 14 volte superiore.
- Può comparire in qualunque momento nel corso del trattamento, da appena due settimane dopo l'inizio del trattamento fino anche a 39 mesi dopo la sospensione dello stesso.
- Possibile remissione spontanea (specialmente in assenza di sottostante malattia autoimmune tiroidea).

Amiodarone-induced hypothyroidism (AIH)

- Sospendere o no il trattamento con amiodarone ?
 - La decisione spetta al cardiologo. Una spontanea remissione è sempre possibile.
- Iniziare subito la terapia ormonale sostitutiva ?
 - Se vien sospeso l'amiodarone, l'inizio della terapia sostitutiva può essere ritardata.
- Attenzione nell'evitare un overtreatment.
 - Vedi i gravi problemi cardiaci sottostanti
- Trattare l'ipotiroidismo subclinico?
 - Decisone ponderata per ciascun paziente

Follow-up

- Prima
 - TSH- FT4- FT3- AbHTG- AbTPO
 - Ecografia tiroidea
- Durante
 - Controllo della funzionalità tiroidea ogni 6 mesi o con una frequenza maggiore se vi è il sospetto clinico di un iniziale sviluppo di ipo- o ipertiroidismo

GRAZIE PER L'ATTENZIONE