

## QUETIAPINA E FUNZIONE TIROIDEA

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Premessa

I farmaci utilizzati per i disturbi dell'umore possono interferire nella valutazione della funzione tiroidea attraverso meccanismi differenti (1):

- il valore di TSH può essere ridotto dall'assunzione di carbamazepina e levoDOPA;
- è stato riportato aumento del valore di TSH in seguito alla somministrazione di aloperidolo, fenotiazine, oppioidi e litio;
- il valore di FT4 può essere ridotto da fenobarbital, difenildantoina, carbamazepina;
- gli autoAb anti-tiroide possono positivizzarsi in corso di utilizzo di anti-convulsivanti.

La quetiapina si trova in 16° posizione tra i 20 farmaci maggiormente assunti per dose giornaliera definita nella popolazione dei grandi anziani (> 90 anni) (2) (dati riferiti al 2019). I farmaci del sistema nervoso centrale risultano i primi in termini di incidenza sul consumo ospedaliero. Nel 2020 la quetiapina è stata il 2° farmaco per consumo ospedaliero (3).

È stata pubblicata una revisione (4) che rappresenta la più vasta raccolta di segnalazioni relative a questo tema.

### Lo studio

Gli **obiettivi** erano determinare:

- incidenza/prevalenza delle alterazioni tiroidee rilevate in pazienti in trattamento con quetiapina;
- il grado di alterazione funzionale tiroidea in relazione a patologia mentale, sesso, età, durata della terapia e utilizzo della quetiapina in mono-terapia o in associazione con altri farmaci;
- meccanismi patogenetici alla base dell'interferenza della quetiapina sulla funzione tiroidea.

La **casistica** riportata era formata da:

- 15 pazienti riferiti a *case-report* con accertato ipotiroidismo (primitivo in 10 casi e secondario negli altri 5), sintomatico in circa metà dei casi (astenia e incremento ponderale);
- una "serie di casi" (23 pazienti in età adolescenziale) con lieve riduzione del valore di FT4 (senza significative alterazioni di TSH e FT3) nel 67% dei pazienti che passavano a quetiapina da altra terapia e nel 33% di quelli sottoposti a trattamento acuto con quetiapina ad alto dosaggio;
- 20 studi osservazionali che hanno incluso 6880 pazienti: circa 4990 hanno eseguito controlli della funzione tiroidea perché previsti nel programma di studio. In 13 studi è stata documentata la riduzione del valore di T4 e/o FT4 e in 6 di questi si è osservato un incremento del valore di TSH. In 3 studi è stato determinato solo il valore di TSH, senza che venisse rilevato alcun cambiamento significativo.

Nei soggetti in **trattamento con quetiapina** vengono riportate **alterazioni della funzione tiroidea** in una percentuale variabile **dal 2.4% all'8.3%**:

- è stato documentato ipotiroidismo (TSH > 10 mU/L):
  - nel 6.5% dei pazienti in terapia combinata con altri farmaci psichiatrici (Suppes et al);
  - nel 2.4% dei pazienti che assumevano quetiapina in mono-terapia (Hayes et al);
  - nell'8.3% (senza distinzione tra ipotiroidismo primitivo o secondario) di 3798 pazienti (Lambert et al);
- nella casistica di Vedal et al 66 pazienti assumevano quetiapina e presentavano lieve riduzione dei valori di FT4; l'associazione di anti-psicotici (quetiapina o olanzapina) con anti-depressivi determinava ulteriore decremento del valore di FT4;
- anche nella popolazione pediatrica è stato riportato un incremento del valore di TSH (> 5 mU/L).



#### Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore)([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))  
Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,  
Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

Al riscontro delle alterazioni funzionali tiroidee sono seguite 4 diverse **strategie di follow-up**:

- mantenere il trattamento con quetiapina e monitorare le successive modificazioni della funzione tiroidea (tre soggetti in due *case report*, un caso senza documentazione dell'esito e due con documentata normalizzazione in 6 settimane);
- mantenere il trattamento con quetiapina e intraprendere terapia con levo-tiroxina;
- sospendere il trattamento con quetiapina e monitorare le modificazioni successive della funzione tiroidea (in tutti i tre casi documentati i valori di funzione tiroidea si sono normalizzati in 2-3 mesi);
- sospendere il trattamento con quetiapina e intraprendere terapia con levo-tiroxina.

### Fisiopatologia

Solo in 7 *case report* (6 donne e 1 uomo) è stata eseguita la determinazione degli autoAb anti-tiroide, risultata positiva solo in 3 donne, a indicare così un possibile meccanismo **auto-immune**. In una delle pazienti gli Ab anti-TPO si sono negativizzati dopo la sospensione della quetiapina.

La quetiapina viene sottoposta a metabolismo epatico attraverso il CYP3A4 e la glucuronazione a opera della uridin-5'-difosfo-glucosiltransferasi (5). La **glucuronazione** è importante anche per una parte del metabolismo epatico degli ormoni tiroidei (6). Le alterazioni riportate potrebbero essere in parte spiegate dalla competizione della quetiapina con gli ormoni tiroidei per questo enzima.

Speculativamente si potrebbe anche immaginare un ruolo dell'aumentato **tono dopaminergico** indotto dalla somministrazione di quetiapina sulla secrezione di TSH (7), oppure della modificazione della secrezione di adipochine (8,9).

È verosimile immaginare che più meccanismi possano concorrere a determinare la risposta degli indici di funzione tiroidea osservata in alcuni soggetti in corso di trattamento con quetiapina:

- il metabolismo degli ormoni tiroidei potrebbe essere accelerato;
- il tono inibitorio dopaminergico sulle cellule tireotrope potrebbe non determinare la risposta attesa in termini di incremento del TSH;
- la sintesi degli ormoni tiroidei potrebbe essere conseguentemente ridotta.

Andrebbe poi considerato che pochi studi sono prospettici (è scarsa quindi la forza nel determinare una relazione causa/effetto e dose/risposta) e che i soggetti descritti nei lavori potrebbero essere stati sottoposti più frequentemente a valutazione funzionale tiroidea rispetto alla popolazione generale; l'aumentata frequenza di alterazioni laboratoristiche riscontrata potrebbe essere quindi conseguenza di una maggiore frequenza nei controlli. Inoltre, in 5/6 pazienti riportati individualmente, nei quali non era stato intrapreso trattamento con levo-tiroxina, si è osservata la normalizzazione dei valori di funzione tiroidea nell'arco di pochi mesi, indipendentemente dal proseguimento o sospensione del trattamento con quetiapina.

I dati disponibili sull'induzione di meccanismi auto-immuni nella genesi delle alterazioni funzionali tiroidee sono troppo pochi.

A corollario di quanto riportato nella revisione, vale la pena citare uno studio retrospettivo recentemente pubblicato (10) su un campione selezionato, che riporta l'associazione di ipotiroidismo centrale con l'utilizzo di anti-psicotici e anti-depressivi in 18/29 pazienti (62%).

### Conclusione e raccomandazioni

I criteri per porre diagnosi di ipotiroidismo erano estremamente eterogenei nei vari studi oggetto della revisione. Sebbene i dati attualmente raccolti non consentano di definire con chiarezza il ruolo del trattamento con quetiapina nell'insorgenza di alterazioni funzionali tiroidee, nei pazienti in trattamento con quetiapina andrebbe eseguita una valutazione della funzione tiroidea al momento dell'inizio del trattamento (con la determinazione di TSH, FT3, FT4, Ab-anti-TPO e anti-tireoglobulina), ripetendo con cadenza annuale TSH, FT3 e FT4 (aggiungendo gli autoAb anti-tiroide solo in caso di documentato deterioramento funzionale tiroideo).

### Bibliografia

1. Caputo M, et al. Manuale AME per la valutazione e l'inquadramento delle patologie tiroidee. 2011, sezione 1: fisiologia e fisiopatologia, capitolo 3: pagina [23-31](#).
2. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale OsMed [2021](#).

3. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed [2020](#).
4. Khodoruth MAS, Abdo AKA, Ouanes S. Quetiapine-induced thyroid dysfunction: a systematic review. *J Clin Pharmacol* [2022, 62: 20-35](#).
5. Le Daré B, Ferron PJ, Allard PM, et al. New insights into quetiapine metabolism using molecular networking. *Sci Rep* [2020, 10: 19921](#).
6. Richardson TA, Klaassen CD. Role of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B2 in metabolism of triiodothyronine: effect of microsomal enzyme inducers in Sprague Dawley and UGT2B2-deficient Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* [2010, 116: 413-21](#).
7. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs. *Clin Neuropharmacol* [2011, 34: 248-55](#).
8. Boelen A, et al. Fasting-induced changes in the hypothalamus–pituitary–thyroid axis. *Thyroid* [2008, 18: 123-9](#).
9. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2005, 62: 487-91](#).
10. Keen F, Chalishazar A, Mitchem K, et al. Central hypothyroidism related to antipsychotic and antidepressant medications: an observational study and literature review. *Eur Thyroid J* [2022, 11: e210119](#).