

ANTI-EPILETTICI E TIROIDE: RISULTATI DI UNA RECENTE META-ANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi condotta da un gruppo di neurologi cinesi sull'effetto dei farmaci anti-epilettici (AEDs) sulla funzionalità tiroidea in pazienti con epilessia (1).

L'epilessia è una delle malattie neurologiche più comuni: essendo una patologia cronica, richiede una terapia a lungo termine, spesso per tutta la vita. Gli AEDs possono essere associati a effetti collaterali anche a carico del sistema endocrino e possono influenzare l'effetto delle terapie ormonali sostitutive (2).

Sono stati presi in considerazione gli studi presenti sui *database* NCBI (PubMed), ISI *Web of Science*, EMBASE e Cochrane *Library*, che valutavano l'associazione tra AEDs e profilo ormonale tiroideo in pazienti con epilessia, pubblicati tra gennaio 1980 e aprile 2015. Sono stati selezionati **35 studi** (tutti con dati originali da studi **epidemiologici comprendenti un gruppo di controlli sani**) per un totale di **997 pazienti**. Tra gli studi analizzati, 25 erano focalizzati sugli effetti di specifici AEDs: acido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ), fenitoina (PHT). Considerando i diversi tipi di dosaggio utilizzati nei diversi studi, i valori degli ormoni tiroidei sono stati espressi come differenza media standardizzata (SMD).

La metanalisi dimostra globalmente un'**alterazione del profilo tiroideo** in pazienti in trattamento **con AEDs rispetto ai controlli sani**, in particolare:

1. significativa **riduzione di T4** (SMD = -1.839) e **FT4** (SMD = -1.190);
2. **incremento di TSH** (SMD = + 0.445)
3. non significative variazioni di T3 e FT3.

Lo stesso andamento viene riscontrato sia negli adulti che nei soggetti di età < 18 anni.

Questo *pattern* si conferma anche analizzando separatamente i pazienti in mono-terapia con VPA, PHT o CBZ; nei pazienti in trattamento con CBZ si riscontra anche una riduzione delle concentrazioni di T3.

È noto che AEDs possono influenzare trasporto, metabolismo ed eliminazione degli ormoni tiroidei, attraverso diversi **meccanismi** (3,4), peraltro non del tutto chiariti. Dai dati presenti in letteratura, gli AEDs (in particolare fenobarbital, PHT, CBZ) attivano il sistema degli enzimi epatici microsomiali (P450) e per questa via **accelerano il metabolismo** degli ormoni tiroidei. Inoltre, è stato anche descritto un aumento dell'enzima glucuronil-transferasi, che interviene anch'esso nel catabolismo degli ormoni tiroidei. Ne consegue una riduzione della T4, per incremento della sua degradazione, che comporta un aumento compensatorio del TSH.

Alcuni AEDs sono inoltre in grado di competere con l'ormone tiroideo per il **legame alla TBG** (PHT e derivati, CBZ) e questo può portare a un artefatto nel dosaggio, con una diminuzione apparente di FT4. PHT influenza anche l'**attività desiodasica**, incrementando la conversione periferica della T4 a T3.

Alcuni AEDs potrebbero avere anche **effetti diretti sulla secrezione di TSH**: ad esempio, VPA, stimolando il sistema GABAergico, può ridurre la secrezione di somatostatina, che è un inibitore della secrezione del TSH. Inoltre VPA può associarsi a carenza di Zinco e Selenio, che giocano un ruolo nella sintesi degli ormoni tiroidei.

Le alterazioni delle concentrazioni degli ormoni tiroidei sembrano essere reversibili dopo la sospensione dell'AED.

Questo studio ha dei **limiti**, riconosciuti dagli stessi autori. Tutti gli studi inclusi sono osservazionali; inoltre, gli AEDs di nuova generazione non sono stati inclusi nell'analisi, anche per la scarsità di studi in merito nella letteratura recente. Peraltro, i farmaci tradizionali considerati sono a tutt'oggi ampiamente utilizzati. Non sono inoltre disponibili dati sull'eventuale presenza di segni di autoimmunità tiroidea nei pazienti. Infine, non viene descritto il riscontro di manifestazioni cliniche di ipotiroidismo in questi pazienti e resta incerta la rilevanza clinica delle alterazioni nel profilo ormonale tiroideo riscontrate.

Lo studio conclude sottolineando la **necessità di controllare la funzionalità tiroidea nei pazienti in terapia cronica con AEDs**. Non pone indicazioni a un trattamento o meno delle alterazioni riscontrate, che andranno valutate da parte dell'endocrinologo, in base alla loro entità, facendo riferimento in particolare al TSH (nel paziente con normale funzionalità ipofisaria) e al contesto clinico. Particolare attenzione andrà posta nei pazienti con pre-esistenti problemi tiroidei e/o già in terapia sostitutiva.

Bibliografia

1. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Seizure* [2016, 35: 72-9](#).
2. Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW, et al. Treatment of hypopituitarism in patients receiving antiepileptic drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 132-40](#).
3. Dorizzi R. Effetti dei farmaci sugli esami tiroidei. [Endowiki.it](#).
4. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. [Thyroidmanager.org](#)