

•

STRANO CASO DI MALASSORBIMENTO DELLA LEVOTIROXINA

•

V. NOVIZIO – V. TRIGGIANI

IPOTIROIDISMO

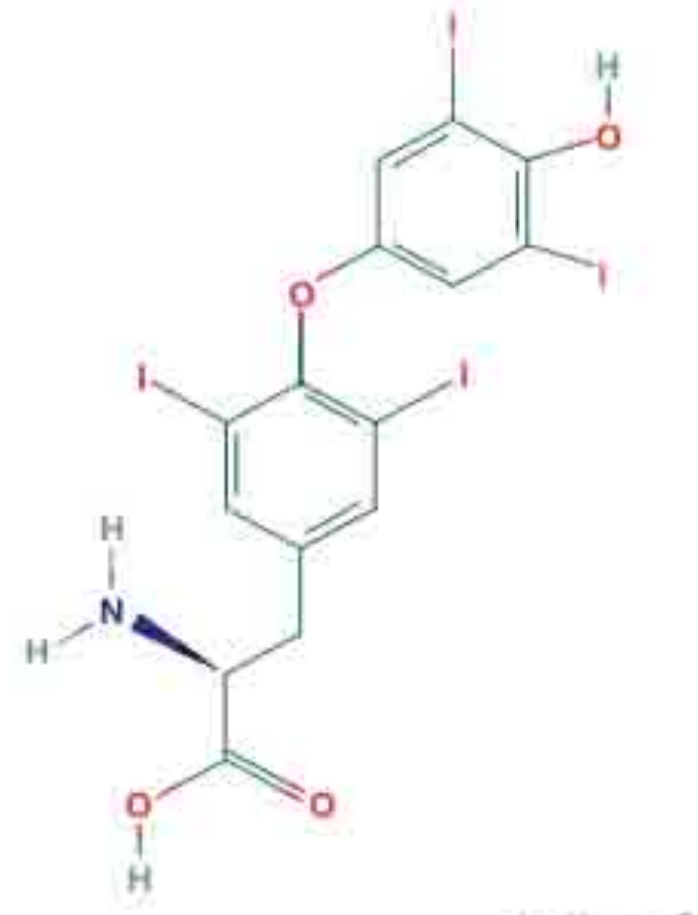
LEVOTIROXINA

* Ipotiroidismo primitivo

- * Autoimmune (Tiroidite cronica autoimmune o di Hashimoto)
- * Dopo strumectomia (parziale o totale)
- * Congenito
- * Post trattamento radioattivo (M. Basedow, Gozzo uni o multinodulare tossico)
- * Post trattamento con radiazioni esterne sul collo (Linfoma di Hodgkin, ..)
- * Malattie infiltrative (Tiroidite fibrosa o di Riedel, Emocromatosi, Sclerodermia, Leucemie, Cistinosi)
- * In corso di trattamento con farmaci anti-tiroidei (metimazolo, propiltiouracile, perclorato)
- * Farmaci non anti-tiroidei (etionamide, carbonato di litio, amiodarone, alfa-interferone, interleuchina-2)

* Ipotiroidismo centrale

- * Ipotiroidismo secondario
 - * Da qualunque causa di ipopituitarismo (Tumori ipofisari, S. di Sheehan, traumi, ipofisiti, tumori non ipofisari (craniofaringiomi, malattie infiltrative, mutazioni inattivanti il gene per il TSH o per il suo recettore)
- * Ipotiroidismo terziario
 - * Alterazioni genetiche (rare) che coinvolgono il gene per il recettore del TRH
 - * Qualsiasi alterazione che danneggi l'ipotalamo o il flusso ematico portale ipotalamo-ipofisario (tumori, traumi, terapia radiante o malattie infiltrative)



OBIETTIVI TERAPEUTICI

Scomparsa dei sintomi di ipotiroidismo, se presenti



Normalizzazione dei livelli sierici di TSH e FT4



Miglioramento della qualità di vita dei pazienti

Tuttavia ...

In una minoranza di pazienti, anche dopo ripetuti aggiustamenti, non si riesce ad ottenere il risultato desiderato.

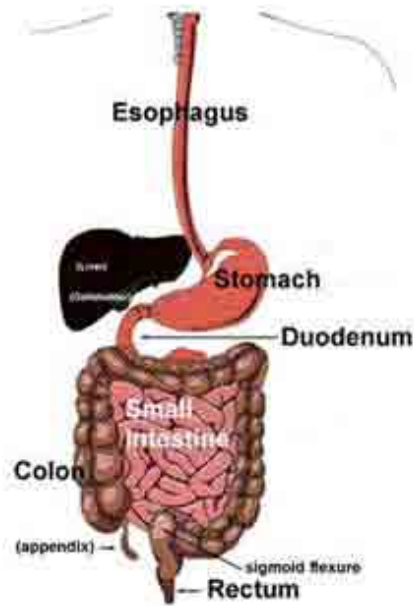
- * Valori inadeguati di TSH
- * Valori instabili di TSH
- * Richiesta di dosi inappropriatamente elevate di LT4

PERCHÉ ?

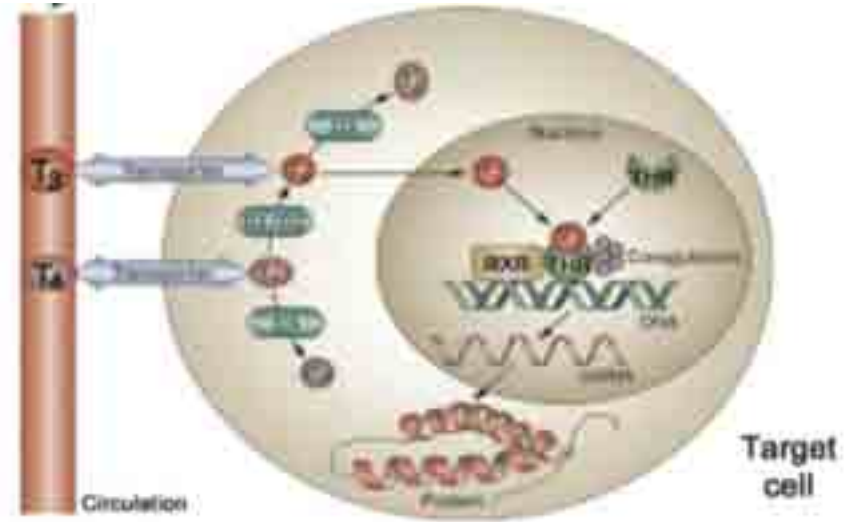
Velocità di assorbimento :

- Caratteristiche intrinseche del farmaco
- Formulazione farmaceutica utilizzata
- Caratteristiche anatomico-funzionali del soggetto che assume il farmaco

- Fase di assorbimento : ~ 3 h
- T_{max} = ~ 2h nei soggetti sani; ~ 3 h ipotiroidei; ritardato dal pasto
- Biodisponibilità = 60-80% nei soggetti sani; diminuita dal pasto



Fase assorbitiva



Fase post - assorbitiva



Fase di dissoluzione

Fase di permeazione

Canale G.I. ➡ Parete intestinale (duodeno, digiuno, ileo) ➡ Fegato ➡ Vena cava ➡ Circolazione sistemica
 ➡ Ambiente extra-cellulare ➡ Canali di membrana delle singole cellule (diffusione passiva semplice, trasportatori specifici-MCT8, MCT10-) ➡ Citoplasma cellulare ➡ Recettori nucleari ➡ Espressione genica

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



Donna (DST) 39 anni, coniugata a 22 anni con una figlia di anni 16. (P=72kg; H=160cm; BMI=28) Madre vivente di anni 65 in abc. Padre deceduto a 76 anni per T alla laringe. Quarta di 5 germani (3 F , 2 M). Un fratello ed una sorella sono affetti da DMT2.

Cicli ipermenorroidici per utero fibromiomaso (da 1 anno assume EP). Pregresse tonsillectomia ed appendicectomia. Il 25 maggio 2012 (dopo 1 anno dalla diagnosi di voluminoso gozzo plurinodulare) viene sottoposta a tiroidectomia totale : Gozzo adenomatoso multinodulare.

=

	TSH (0,27 - 4,2 mIU/L)	FT4 (9,3 - 17,0 pg/mL)	FT3 (2,0 - 4,4 pg/mL)	Ca (8,6 - 10,2 mg/dL)	PTH (10 - 60 pg/ml)
27-02-12	0.2	14	3.6		
25-05-12	Tiroidectomia totale				
29-01-13	0.3	13	2.7	175 mcg di LT4 die	
11-04-13	221.71	2 ↓	0.8 ↓	8,4 ↓	27.5
11-05-13	167.00				
28-05-13	63.21	1.5 ↓	8 ↓	8,5 ↓	
17-07-13	142.09	7 ↓	1.6 ↓	8,6	27.5
05-08-13	84,00				
24-10-13	230.26	3 ↓	0.6 ↓		
03-01-14	228.00	1.66 ↓	0.6 ↓		
24-01-14	255.57	4 ↓		8.1 ↓	

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



=

	TSH	FT4	FT3	Ca	PTH
30-01-14 Giunge in ambulatorio	Progressivo incremento ponderale, calo dell'appetito, sonnolenza, astenia - E.O. : cute secca e squamosa, edema periferico e uno stato ipertensivo con una P.A. di 140/100 mmHg.				

COSA FARESTE VOI ?

CHIEDERSI SE LA POSOLOGIA È ADEGUATA ?

CAMBIARE FORMULAZIONE ?

AUMENTARE LA POSOLOGIA E RIVALUTARE ?

RIPETERE IL PRELIEVO RIDOSANDO TSH E LE FORME LIBERE ?

RICERCARE POSSIBILI CAUSE CAPACI DI RIDURRE L'ASSORBIMENTO DELLA LT4 ?

VERIFICARE LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE ? ED IN CHE MODO ?

QUALI LE POSSIBILI CAUSE ?

Bari, 17/19 Marzo 2016



PSEUDOMALASSORBIMENTO?

- Verificare l'effettiva assunzione non solo del farmaco ma anche del corretto dosaggio e del corretto timing
- Modificare eventualmente la formulazione farmaceutica della LT4.

ALIMENTARI

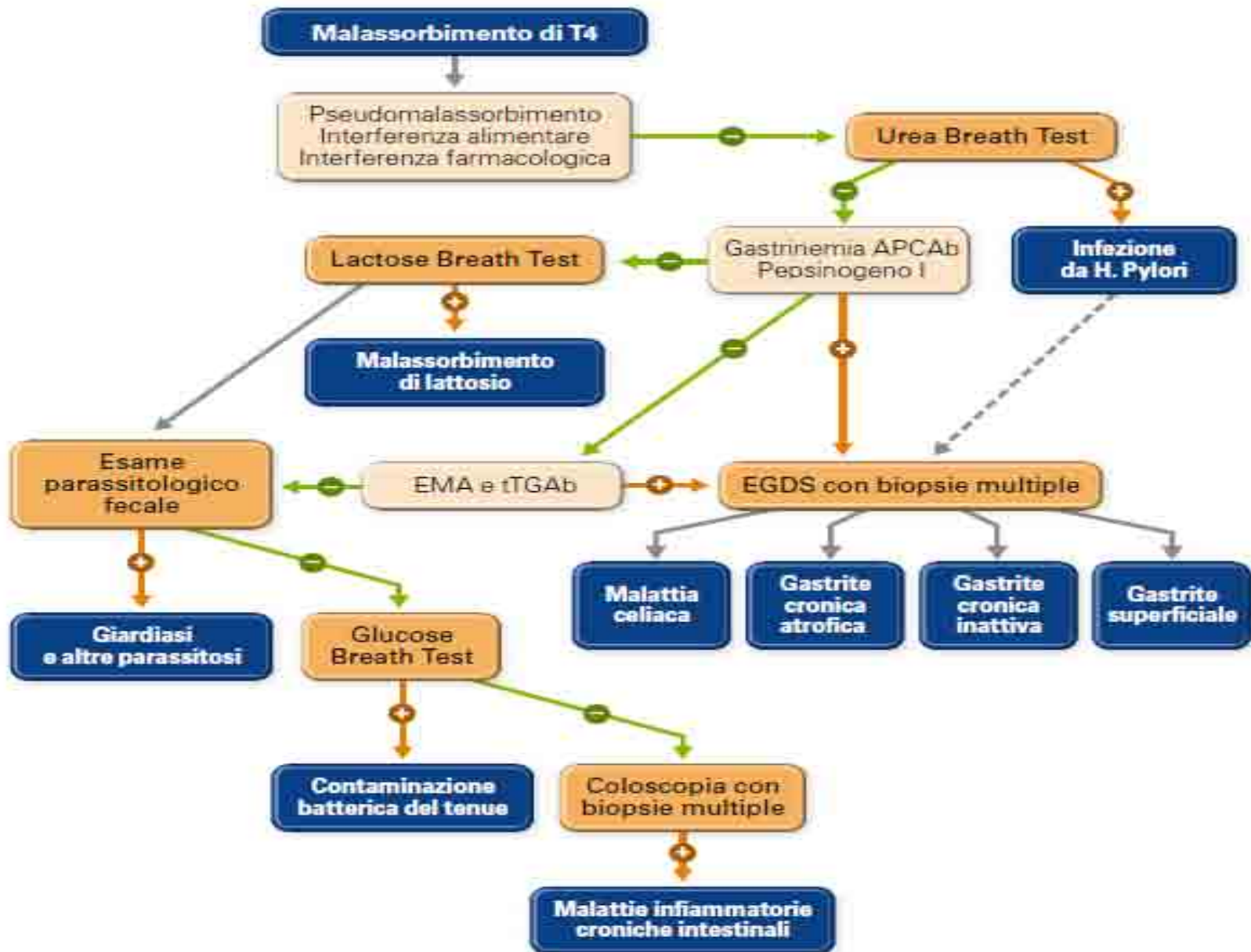
- Concomitante o comunque ravvicinata assunzione di alimenti
- Caffè. Soia. Eccesso di fibre alimentari

FARMACOLOGICHE

- Calcio Carbonato. Antagonisti dei recettori H2 (in particolare cimetidina). Colestiramina e colestipolo (resine a scambio ionico). Idrossido di alluminio. Inibitori della pompa protonica. Orlistat. Solfato ferroso, gluconato ferroso, fumarato ferroso. Sevelamer (chelante del fosfato, per controllo dell'iperfosfatemia nell'insufficienza renale cronica). Sucralfat.

CONDIZIONI PATOLOGICHE

- Gastrite cronica atrofica. Infezione da H. Pylori. Malattia celiaca. Intolleranza al lattosio. Parassitosi intestinali. Malattie infiammatorie croniche intestinali. Interventi sull'intestino / chirurgia bariatrica.



E SE TUTTO QUESTO RISULTA NEGATIVO, CHE FARE ?

TEST DA CARICO CON LEVO-TIROXINA PER OS ?

QUALI I DOSAGGI DA UTILIZZARE ?

A CHE TEMPI DOSARE TSH E LE FORME LIBERE ?

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



COME FARE PER MIGLIORARE UNA TERAPIA SOSTITUTIVA INSODDISFACENTE?



- Pazienti con disfagia.
- Pazienti con idiosincrasia per l'assunzione di compresse, soprattutto bambini.
- Pazienti con intolleranza per gli eccipienti e che, nonostante la rassicurazione sulla innocuità delle minime dosi degli stessi, presentano scarsa compliance per la terapia
- Pazienti alimentati per sondino naso-gastrico

Gestione dei pazienti ipotiroidei a rischio di insufficiente compliance o di alterato assorbimento delle compresse per malattie gastro enteriche o fattori interferenti (cibi in generale, fibre, soia, succo di pompelmo; farmaci)

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



COSA ABBIAMO FATTO NOI ?

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



=

	TSH (0,27 - 4,2 mIU/L)	FT4 (9,3 - 17,0 pg/mL)	FT3 (2,0 - 4,4 pg/mL)	Ca (8,6 - 10,2 mg/dL)	PTH (10 - 60 pg/ml)
30-01-14 Giunge in ambulatorio	Progressivo incremento ponderale, calo dell'appetito, sonnolenza, astenia - E.O. : cute secca e squamosa, edema periferico e uno stato ipertensivo con una P.A. di 140/100 mmHg.				
Dosaggi di LT4 varianti tra 200 e 400 mcg die (cpr , fialoidi e cps). Anche T3 20 mcg x 3	Attenta anamnesi per la ricerca di possibili interferenze con cibi o farmaci. Gastroscopia con ricerca di H.P. Ricerca di eventuali malattie intestinali capaci di provocare malassorbimento (malattia celiaca, intolleranza al lattosio, parassitosi) In un' occasione abbiamo effettuato dosaggio di TSH ed FT4 dopo 30 , 60, 90, 120 minuti dalla somministrazione di 500 mcg di LT4 in compresse				
Tempo 0	86,17	5,3	1,6		
+ 30	76,22	6,4	1,5		
+60	77,00	6,8	1,8		
+ 90	75,42	8,5	1,73		
+ 120	71,24	8,3	1,81		

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



	TSH	FT4	FT3	Ca	PTH
23-05-14	195.91	4 ↓	1 ↓		
26-06-14	150.00	0.31 ↓	1.42 ↓		
Da fine giugno in poi, la paziente ha assunto Eutirox 500 mcg al mattino a digiuno + Liotir 20 gtt x due					
22-07-14	166.69	4.6 ↓	1.4 ↓		
01-10-14	Inizio terapia con levotiroxina per via EV - 1/3 di fl da 500 mcg di alterni				
04-11-14	Accesso venoso centrale permanente (PORT-A-CATH)				
10-11-14	Sospensione terapia EV				

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



=

	TSH (0,27 - 4,2 mIU/L)	FT4 (9,3 - 17,0 pg/mL)	FT3 (2,0 - 4,4 pg/mL)	Ca (8,6 - 10,2 mg/dL)	PTH (10 - 60 pg/ml)
27-11-14	11.33				
24-12-14	Ripresa della terapia per via EV				
07-01-15	Viene risospesa la terapia EV ➡ 05-02-15 : TSH= 239.18 FT4= 5 ↓ FT3= 1.7 ↓				
Da febbraio in poi la terapia ev fu proseguita con regolarità. TSH=2,4 →1,7→2,9					
Giugno 2015	Ricovero di urgenza presso il nostro ospedale, per la comparsa di febbre e malessere generale da circa due mesi. Sottoposta ad indagini si metteva in evidenza una trombosi atriale destra correlata a cateterismo venoso (trombo di circa 4 cm adeso alla punta del catetere). Emocoltura positiva per Enterobacter cloacae e Pseudomonas				
Da giugno a fine settembre 2015	Intensa terapia antibiotica ed anticoagulante con progressiva riduzione del trombo in atrio dx. Ripristino della terapia con levotiroxina in capsule molli, per via orale, inizialmente alla dose di 400 mcg al mattino a digiuno. Progressivo calo dei valori del TSH.				
12-09-2015	La paziente viene dimessa. Trombo ridotto a ca 1 cm; TSH alla dimissione pari a 0.20 microUI/ml con una dose di 112 mcg die di levotiroxina in capsule molli.				

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



=

	TSH (0,27 - 4,2 mIU/L)	FT4 (9,3 - 17,0 pg/mL)	FT3 (2,0 - 4,4 pg/mL)	Ca (8,6 - 10,2 mg/dL)	PTH (10 - 60 pg/ml)
26-10-15	Nuovo ricovero per ricomparsa della febbre e del malessere generale. Emocoltura positiva per Enterobacter cloacae e Pseudomonas. Ripresa di terapia antibiotica e continuo di quella anticoagulante. TSH in entrata pari a 40 con FT4= 0,55 ed FT3= 1,43				
03-11-15	TSH= 26 . La paziente assume 150 mcg pro die di LT4 in forma di capsule molli. Il trombo atriale dx non è più adeso alla punta del catetere.				
13-11-15	Si procede alla rimozione del port-a-cath.				
27-11-15	La paziente vien dimessa. Da allora in trattamento con 150 mcg pro die di LT4 in capsule molli				
11-12-15	0,8	14	2,27		
11-01-16	0,7	13,5	2,2		

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



È POSSIBILE IPOTIZZARE, IN ALCUNI CASI DI MALASSORBIMENTO DELLA LEVOTIROXINA, L'ESISTENZA DI POSSIBILI CONDIZIONI FISIO-PATOLOGICHE IN GRADO DI DETERMINARE, ANCHE IN MODO CONSISTENTE, UNA FLUTTUAZIONE DELLA CINETICA DI ASSORBIMENTO DEL FARMACO

VII Corso di Aggiornamento in Endocrinologia clinica

Bari, 17/19 Marzo 2016



GRAZIE PER L'ATTENZIONE