

TIREOTOSSICOSI DA AMIODARONE

Alla base dell'insorgenza delle alterazioni tiroe-funzionali inducibili dalla somministrazione in cronico dell'amiodarone sta l'alto contenuto iodico del farmaco, quantificabile in 37 mg/100 mg, ma soprattutto dalla disponibilità biologica del medesimo dopo che i fisiologici processi di deiodinazione sono stati in grado di metterne a disposizione per l'organismo circa il 10%, cioè 7.4 mg per ogni cpr da 200 mg.

L'**incidenza delle disfunzioni cliniche indotte dall'amiodarone** si stima nel **14-18%** dei pazienti che lo assumono:

- l'**ipertiroidismo** (Amiodarone Induced Thyrotoxicosis, AIT) si manifesta **più frequentemente** (fino al 20%) **nelle aree a basso tenore iodico** (come l'Italia);
- l'**ipotiroidismo** (Amiodarone Induced Hypothyroidism, AIH) ha una **incidenza maggiore** (fino al 30%) in quelle **aree nelle quali il tenore iodico è elevato** (come gli USA).

La tabella 1 e la figura 1 sintetizzano le interferenze che lo Iodio può determinare sull'attività tiroidea:

- effetti inibitori sulle varie desiodasi;
- azione citotossica diretta sulle cellule tiroidee;
- riduzione dell'ingresso cellulare della T₄;
- antagonismo recettoriale.

Tabella 1
Interferenze che lo Iodio può determinare sull'attività tiroidea

Disponibilità di Iodio (fabbisogno giornaliero = 100 -150 µg)	Attività tiroidea
Normale	>> T ₄ , >> T ₃
Ridotta	> T ₄ , >> T ₃
Eccessiva (1-5 mg/die)	1. Blocco della sintesi ormonale per effetto Wolff-Chaikoff (rapido ma quasi sempre transitorio) = IPOFUNZIONE 2. Fenomeno dell' "escape" dal blocco del trasporto intra-cellulare degli ioduri, della proteolisi e della secrezione di T ₄ e T ₃ = IPERFUNZIONE 3. blocco della 5' desiodasi 1 e 2, con riduzione della conversione periferica da T ₄ a T ₃ = IPOFUNZIONE

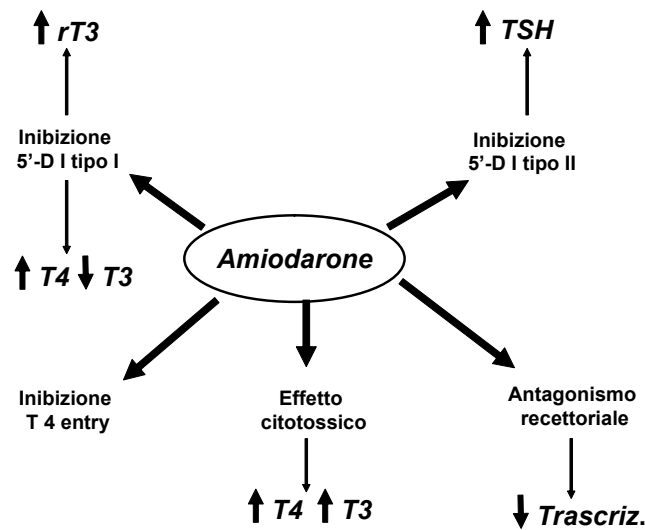


Figura 1: Effetto dell'amiodarone sui singoli parametri di funzione tiroidea

L'insieme di tutti questi meccanismi lesivi si può concretare "ab initio" come una vera e propria patologia, oppure determinare solamente delle "semplici" alterazioni laboratoristiche (tabella 2), peraltro spesso foriere di successivi quadri clinico-disfunzionali. L'importante primo messaggio pratico che ne deriva è che **la maggior parte delle alterazioni laboratoristiche tiroidee riscontrabili nei pazienti in trattamento con amiodarone non deve essere sempre considerata espressiva di patologia tiroidea**, ma le si deve comunque valutare con attenzione, per la possibilità che evolvano in veri e propri stati disfunzionali.

Tabella 2
Alterazioni laboratoristiche indotte dall'amiodarone

	A breve	Tardive
TSH	Aumenta nel 30-40% Diminuisce nel 10-20%	Diminuisce nel 15-20%
ft₄	Aumenta nel 30-40%	Sfumato aumento nel 20-30%
ft₃	Diminuisce nel 35-50%	Sfumata diminuzione nel 30-35%
rt₃	Aumenta	Aumenta

Nello specifico, per poter diagnosticare un **ipertiroidismo da amiodarone** occorre che accanto all'**azzerato valore di TSH** concomiti una **elevazione non solo dell'ft₄**, come di norma avviene, **ma soprattutto della ft₃** (tabella 3). Questo perchè il meccanismo centrale di danno da Iodio e, quindi, da amiodarone, è quello dell'inibizione della 5'-desiodasi tipo 1, cui consegue una elevazione della reverse T₃ (metabolicamente inattiva) con conseguente riduzione, seppur modesta, della T₃: allora, il ritrovare elevate quote di ft₃ associate ovviamente a valori non dosabili di TSH, è il vero segno dell'attivazione dell'ormonogenesi tiroidea in senso iperfunzionale.

Tabella 3
Disfunzioni tiroidee cliniche da Amiodarone

Ipertiroidismo	↓ TSH, ↑ fT₃ (8-10%)
Ipotiroidismo	↑ TSH, ↓ fT₄ (5- 7%)

L'**AIT** può manifestarsi in modo improvviso, **precocemente o dopo alcuni mesi-anni** dall'inizio del trattamento, **indipendentemente dalla posologia** giornaliera del farmaco. Inoltre nel 30% dei pazienti nei quali si sviluppa una AIT, preesistono alterazioni della "morfologia" tiroidea, sia in termini di gozzo diffuso che nodulare. Dal che deriva il secondo messaggio pratico: **nei pazienti passibili di trattamento con amiodarone, una pre-esistente alterazione morfologica della tiroide può considerarsi indice prognostico di evoluzione verso l'AIT.**

Poichè nei pazienti che sviluppano AIT e per i quali non siano riscontrabili queste alterazioni morfo-volumetriche, si è prospettata come ipotesi patogenetica un coinvolgimento dell'auto-immunità tiroidea, svelata o indotta dal farmaco e sostenuta dall'elevazione di citochine (in primis interleukina 6), il terzo messaggio pratico da enfatizzare è il seguente: **nei pazienti in trattamento cronico con amiodarone, la pre-esistenza o la comparsa di attività auto-anticorpale tiroidea (anti-TPO), indipendentemente da alterazioni morfologiche ghiandolari, può considerarsi indice prognostico di evoluzione verso le disfunzioni tiroidee.** Tra gli accertamenti da effettuarsi prima e durante il trattamento **è quindi sempre opportuno prevedere la ricerca degli Ab anti-TPO.**

L'AIT può concretarsi con due **meccanismi patogenetici** sintetizzati nella tabella 4: "escape" dall'eccesso iodico ed effetto citotossico diretto, simile a quello delle tiroiditi distruttive.

Tabella 4
Patogenesi delle disfunzioni tiroidee da Amiodarone

Ipotiroidismo	Ipertiroidismo
<ul style="list-style-type: none"> • Fallimento del fenomeno di escape dall'effetto Wolff-Chaikoff • Sfumato deficit ormonogenesi • Interazione recettoriale • Mediazione auto-anticorpale 	Con pre-esistenti alterazioni della tiroide: AIT tipo I (aumento della sintesi ormonale indotto dall'eccesso di Iodio)
	Senza pre-esistenti alterazioni della tiroide: AIT tipo II (tiroidite distruttiva, autoimmunità ed effetto citotossico diretto)

Tabella 5
Diagnosi differenziale dei 2 tipi di AIT

	Tipo I	Tipo II
Gozzo	Sì	No
Auto-anticorpi	Sì/No	No
Captazione tiroidea	B/N/A	B/S
Pattern eco-color-Doppler	I → III	0-I

N = normale, B = bassa, S = soppressa, A = aumentata

Nella tabella 5 sono invece evidenziate le modalità diagnostiche differenziali dei due tipi di AIT, che è importante saper distinguere perché la **strategia terapeutica** è differente.

1. In entrambe, ove sia possibile, si deve **sospendere l'amiodarone**.
2. Nella **AIT di tipo 1**, accanto al tireostatico (tiamazolo, 30 mg/die a scalare) occorre associare il perclorato di potassio (1 g/die per almeno 30-40 giorni), per favorire la deplezione del pool iodico intra-tiroideo. Al ripristino dell'eutiroidismo, nei pazienti che necessitano della prosecuzione della terapia anti-aritmica, si può prendere in considerazione l'opportunità della tiroidectomia o del trattamento radiometabolico. La disponibilità odierna del dronedarone, farmaco con le stesse caratteristiche anti-aritmiche dell'amiodarone senza il suo contenuto di iodio, ha solo in parte limitato queste scelte.
3. Nella **AIT di tipo 2**, sostenuta da una tiroidite distruttiva, il tireostatico e il perclorato non hanno significato. In questi casi bisogna utilizzare i cortisonici (prednisone 40 mg/die o equivalenti, a scalare di 5 mg/settimana e per un periodo non inferiore ai 3 mesi).

L'ultimo messaggio pratico è il seguente: poichè molto spesso l'AIT si manifesta come forma "mista" e non sempre è certa la sua differenziazione, **nel dubbio è prudente utilizzare tionamidi, perclorato di potassio e prednisone in associazione**.

Bibliografia

- Martino E, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* [2001, 22: 240-54](#).
- Basaria S, et al. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* [2005, 118: 706-14](#).
- Diehl LA, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol* [2006, 65: 433-8](#).
- Batcher EL, et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* [2007, 120: 880-5](#).
- Eskes SA, et al. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2009, 23, 735-51](#).
- Bogazzi F, et al. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2529-35](#).
- Hughes PJ, et al. Dronedarone: an alternative to amiodarone? *Consult Pharm* [2010, 25: 555-69](#).