

FARMACI E FUNZIONE TIROIDEA: QUANDO DEVE INTERVENIRE L'ENDOCRINOLOGO

Un numero crescente di farmaci è in grado di determinare effetti avversi sulla funzione tiroidea o di interferire con l'interpretazione dei risultati dei test di laboratorio.

È stata recentemente pubblicata una revisione (1) nella quale vengono ampiamente trattate le disfunzioni tiroidee farmaco-indotte: possono essere alterati tutti gli aspetti del controllo degli ormoni tiroidei (sintesi, rilascio, trasporto e metabolismo), mentre nei pazienti in terapia sostitutiva devono essere considerati fattori come dissoluzione, assorbimento gastro-intestinale o *clearance* della L-tiroxina.

1. EFFETTI DEI FARMACI SULLA TIROIDE

1a. Farmaci interferenti con il controllo ipotalamo-ipofisario della tiroide

Il retinoide sintetico **bexarotene**, utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, induce, attraverso un effetto diretto, una rapida e severa soppressione del TSH, con conseguente ipotiroidismo centrale nel 40-70% dei pazienti trattati e recupero della normale funzione entro poche settimane dalla sospensione del farmaco.

Il **mitotane** è in grado di determinare ipotiroidismo nella maggior parte dei pazienti trattati per carcinoma del cortico-surrene, con bassi livelli di FT4 e livelli inappropriatamente normali di TSH. Questo avviene in genere entro 3 mesi di trattamento e può richiedere l'inizio della terapia con L-tiroxina in presenza di segni clinici di ipotiroidismo.

Gli inibitori dei *check-point* immunitari (**anti-CTLA4 e anti-PD1**), impiegati nel trattamento di tumori solidi ed ematologici in fase avanzata, possono determinare diversi effetti endocrini: gli anti-PD1 inducono ipotiroidismo primario, mentre in corso di terapia con inibitori anti-CTLA4, come l'ipilimumab, si verifica più frequentemente ipofisite con vari gradi di insufficienza surrenalica, spesso permanente, ipotiroidismo e ipogonadismo centrali. Gli effetti si manifestano entro 1-3 mesi dall'inizio del trattamento (entro 1-4 cicli); il recupero è osservato in circa la metà dei pazienti per l'asse gonadico e tiroideo, più raramente per l'asse surrenalico.

Altri farmaci, come **glucocorticoidi, dopamino-agonisti, analoghi della somatostatina e metformina** determinano soppressione dei livelli di TSH, creando "false" tireopatie.

1b. Farmaci interferenti con la sintesi o il rilascio di ormoni tiroidei

Fanno parte di questa categoria i farmaci che rappresentano una **fonte di eccesso di iodio**, come i mezzi di contrasto iodati, l'amiodarone e lo iodopovidone topico (Betadine®).

L'**amiodarone** rilascia circa 7 mg di iodio per ogni compressa da 200 mg, circa 45 volte l'introito giornaliero raccomandato di iodio per uomini e donne non in gravidanza (150 µg). Un carico di iodio intra-tiroideo inibisce la sintesi di ormoni tiroidei (effetto Wolff-Chaikoff) e può indurre ipotiroidismo nei pazienti con tiroidite autoimmune o pregresso trattamento con radioiodio, in cui la tiroide compromessa ha perso la capacità di "escape" da questo blocco. L'amiodarone può anche determinare ipertiroidismo iodio-indotto (fenomeno Jod-Basedow), definito come tireotossicosi amiodarone-indotta tipo 1, in particolare in presenza di gozzo multinodulare pre-tossico o nei residenti in aree iodo-carenti.

L'uso del **litio** può determinare gozzo e ipotiroidismo, riducendo il rilascio di ormoni tiroidei; fattori di rischio includono sesso femminile, età > 40 anni, tiroidite cronica linfocitaria e positività Ab anti-TPO. Una metanalisi (2) ha mostrato che la prevalenza di ipotiroidismo è aumentata di 6 volte nei pazienti trattati con litio rispetto ai controlli.

1c. Farmaci che stimolano l'autoimmunità tiroidea

I nuovi trattamenti oncologici, che svolgono la loro azione stimolando il sistema immunitario contro le cellule neoplastiche, possono favorire l'insorgenza di eventi avversi, come conseguenza della perdita della tolleranza immunologica (malattie autoimmuni). Disfunzione tiroidea primitiva è stata osservata nel 5-10% dei pazienti



trattati con **inibitori CTLA-4** e nel 10-20% dei pazienti trattati con **inibitori PD-1**. Molti pazienti manifestano una tiroidite silente, con una iniziale tireotossicosi transitoria seguita da ipotiroidismo. La fase tireotossica si presenta di solito con sintomatologia lieve e si risolve in 3-10 settimane, ma può manifestarsi anche in forma più grave, mentre l'ipotiroidismo insorge generalmente da 10 a 20 settimane dopo l'inizio della terapia ed è spesso irreversibile.

Anche l'uso di citochine immuno-stimolanti non specifiche, come **interleukina-2** e **IFN-alfa**, per il trattamento di carcinoma renale metastatico, melanoma o epatite C, determina disfunzione tiroidea nel 15-50% dei pazienti, con vario grado di ipotiroidismo spesso preceduto da tireotossicosi dovuto a tiroidite.

L'**alemtuzumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie CD52, impiegato nei pazienti con sclerosi multipla, determina ipertiroidismo autoimmune per importante deplezione delle cellule B e T circolanti. Molti casi di disfunzione tiroidea associata ad alemtuzumab sono diagnosticati entro 3 anni dal termine del trattamento, ma sono stati registrati casi anche dopo 5-9 anni dalla sospensione. Caratteristica in questi casi è la alternanza di fasi di ipo- e ipertiroidismo, per la frequente fluttuazione degli anticorpi stimolanti o inibenti il recettore del TSH.

Altri esempi di autoimmunità tiroidea che si manifesta dopo recupero dell'efficienza del sistema immunitario sono rappresentati dal m. di Basedow **dopo terapia anti-retrovirale** per HIV o nei pazienti con **m. di Cushing, in remissione** post-chirurgica.

1d. Farmaci che causano danno tiroideo diretto

L'**amiodarone** determina tiroidite distruttiva (tireotossicosi amiodarone-indotta tipo 2) nel 5-10% dei pazienti trattati, mediante effetto citotossico diretto sui tireociti. Diversamente dalla tireotossicosi di tipo 1, generalmente trattata con tireostatici, in questo caso è preferibile utilizzare i glucocorticoidi.

I farmaci a "bersaglio molecolare", come gli **inibitori delle tirosin-chinasi**, sono associati con aumentato rischio di tiroidite. Una disfunzione tiroidea è stata riportata più frequentemente in pazienti trattati con sunitinib per carcinoma renale metastatico o tumori stromali gastro-intestinali, ed è più probabile con l'aumento della durata della terapia. Il danno sarebbe riconducibile all'ischemia indotta dall'inibizione del VEGFR da parte di diversi farmaci appartenenti a questa classe.

1e. Farmaci che alterano le proteine di legame degli ormoni tiroidei

I livelli di TBG (*thyroxine-binding globulin*) sono:

- aumentati da estrogeni orali, SERM, metadone, eroina, mitotane e fluorouracile;
- ridotti da androgeni, glucocorticoidi e niacina.

L'aumento della TBG comporta un aumento della quota di FT4 legata alla proteina di trasporto, con riduzione dei suoi livelli plasmatici e aumento del TSH.

L'uso di **estrogeni orali** (minimo effetto con i trans-dermici) causa aumento della TBG, che determina riduzione dei livelli di FT4: nelle pazienti ipotiroidiche in terapia sostitutiva ciò comporta la necessità di aumentare la dose di tiroxina; al contrario, nei soggetti con normale funzione tiroidea si può avere un aumento della produzione di ormoni tiroidei.

Gli **anti-epilettici** come fenitoina e carbamazepina, i **FANS**, alte dosi di **furosemide** e preparati a base di **eparina** causano uno spiazzamento degli ormoni tiroidei dalle proteine di legame e possono determinare una riduzione, trascurabile, dei valori di FT4.

1f. Farmaci che alterano l'attivazione ormonale, metabolismo ed escrezione degli ormoni tiroidei

La **conversione di T4 in T3** è **inibita** da desametasone (e altri glucocorticoidi), propranololo ad alte dosi (non alle dosi usuali), propiltiouracile, acido iopanico (e altri agenti per colecistografia) e amiodarone. L'amiodarone, in particolare, inibisce la conversione in T3 sia a livello ipofisario che in periferia. Per quanto riguarda i glucocorticoidi, l'inibizione della conversione di T4 in T3 viene sfruttata a scopo terapeutico nella tireotossicosi severa.

I farmaci che **inducono gli enzimi di glucuronazione** (quali fenobarbital, carbamazepina, difenildantoina, rifampicina) alcune volte portano alla necessità di dover aumentare il dosaggio di L-tiroxina.

Gli inibitori delle tirosin-chinasi, per esempio il sorafenib, sembrano accelerare l'inattivazione della L-tiroxina

attraverso l'aumento dell'attività della **desiodasi di tipo 3**.

I farmaci che sequestrano gli acidi biliari, come la **colestiramina**, interferendo con il ricircolo degli ormoni tiroidei nel circolo entero-epatico, possono ridurre i livelli di ormoni tiroidei sia nelle tireotossicosi endogene che iatrogene.

1g. Farmaci che interferiscono con l'assorbimento dei preparati contenenti ormoni tiroidei

Per l'assorbimento è importante il **digiuno**: è necessario fare attenzione ad assumere la L-tiroxina a distanza da preparati contenenti soia, latte e caffè.

La terapia sostitutiva tiroidea in compresse per uso orale necessita di un ambiente acido per la dissoluzione e il successivo assorbimento a livello dell'intestino tenue, che avviene per il 60-80% nella prime 2-4 ore dall'assunzione; pertanto l'uso di **inibitori di pompa protonica** può determinare un minore assorbimento del farmaco, con conseguente necessità di aumentare la dose di L-tiroxina o eventuale passaggio alla formulazione liquida.

Ferro solfato, calcio carbonato, idrossido di alluminio, sucralfato, sequestranti gli acidi biliari e raloxifene Interferiscono con l'assorbimento gastro-intestinale degli ormoni tiroidei: in questi casi la terapia sostitutiva tiroidea va assunta 4 ore prima.

2. FARMACI CHE CAUSANO ALTERAZIONE DEI TEST DI FUNZIONE TIROIDEA IN PAZIENTI EUTIROIDEI

Alcuni farmaci possono interferire con i test di laboratorio in assenza di una reale disfunzione tiroidea. È pertanto importante riconoscere queste alterazioni prima di procedere a interventi diagnostici e/o terapeutici.

2a. Biotina

Viene addizionata in alcuni supplementi dietetici e utilizzata nel trattamento di alcuni disturbi neuromuscolari (es. sclerosi multipla). I **kit** per il dosaggio di TSH (con metodi *sandwich*), FT4, FT3 e degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) (con *immuno-assay* competitivi) sono biotinilati. Vi possono quindi essere interferenze se viene assunta biotina, spesso per dosi ≥ 300 mg/die, mentre non vi è evidenza per dosi < 10 mg/die. Tra le interferenze descritte si possono avere livelli bassi di TSH e falsamente elevati di FT4 e di TRAb, mimando esattamente la biochimica della malattia di Basedow. Nel sospetto è necessario indagare l'assunzione di biotina: spesso questo quadro si risolve 48 ore dopo la sospensione, sebbene sia più indicato **far sospendere la biotina per alcuni giorni prima di ripetere il prelievo**.

2b. Amiodarone

L'amiodarone, oltre a causare ipotiroidismo e tireotossicosi, può interferire con i test di laboratorio in persone eutiroidee, provocando:

- inibizione della conversione di T4 in T3 e quindi riduzione dei livelli circolanti di T3;
- stimolo della secrezione di TSH a livello ipofisario, con conseguente incremento della produzione di T4, che tende ad accumularsi per la mancata conversione.

Come risultato vi è un aumento dei valori di TSH (al di sopra o al limite alto del *range* di riferimento), associato a valori elevati di FT4 e valori di FT3 al limite basso del *range* di normalità, in pazienti eutiroidei. Questo quadro entra in diagnosi differenziale con il TSH-oma e con la resistenza agli ormoni tiroidei: utile è il riscontro, se possibile, di una normale funzione tiroidea prima dell'assunzione dell'amiodarone. Anche nei pazienti che assumono L-tiroxina si può verificare incremento dei valori di TSH dopo l'inizio della terapia con amiodarone.

2c. Eparina

L'eparina, anche nelle forme a basso peso molecolare, libera la lipoprotein-lipasi dall'endotelio dei vasi, pertanto nel sangue dei soggetti trattati con eparina vi sono elevati livelli di lipoprotein-lipasi che persistono *in vitro*. Il dosaggio degli ormoni tiroidei con tecniche complesse che prevedono un periodo di incubazione prolungato, come la dialisi all'equilibrio, può essere inficiato dalla presenza degli acidi grassi liberi (prodotti dalla lipasi) che spiazzano T4 e T3 dalle proteine di legame, causando un incremento dei valori di T3 e T4: è sufficiente allora ripetere a 24 ore dalla sospensione del farmaco la determinazione degli ormoni liberi e del TSH con i normali dosaggi

ormonali standard competitivi, che non vengono interessati da questa attività enzimatica.

2d. Difenilidantoina, carbamazepina, salicilato

Difenilidantoina, carbamazepina e salicilato possono aumentare la *clearance* di T4 e T3 mediante induzione degli enzimi epatici del citocromo P450, con conseguente frequente necessità di aumentare la posologia di L-tiroxina nei pazienti in trattamento.

Inoltre, la difenilidantoina determina frequentemente concentrazioni basse di T4 totale e una diminuzione apparente dell'FT4, a causa principalmente di un artefatto da diluizione.

3. EFFETTI DELLA FUNZIONE TIROIDEA SUL METABOLISMO DI ALCUNI FARMACI

Sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo possono interferire con farmacocinetica, efficacia e comparsa di effetti collaterali di alcuni farmaci.

L'ipertiroidismo causa la necessità di ridurre la dose di warfarin a causa di un'accelerazione nel *turnover* dei fattori vitamina K-dipendenti, mentre accelera il metabolismo di farmaci quali propranololo, glicosidi cardiaci e glucocorticoidi; l'ipotiroidismo ritarda la *clearance* di questi ultimi farmaci citati e aumenta l'insorgenza di miopatia da statina.

CONCLUSIONI

È importante conoscere quali sostanze possono interferire a più livelli sulla funzione tiroidea, ma anche sui test diagnostici, al fine di non incorrere in diagnosi errate ed evitare di conseguenza ulteriori test e terapie non necessarie.

Questi dati confermano la trasversalità dell'Endocrinologia e la necessità della presenza dell'Endocrinologo in ogni realtà assistenziale del SSN.

BIBLIOGRAFIA

1. Burch HB. Drug effects on the thyroid. N Engl J Med [2019, 381: 749–61](#).
2. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet [2012, 379: 721–8](#).
3. Dorizzi R. Effetti dei farmaci sugli esami tiroidei. [Endowiki](#).