C'è un problema con la tiroide? Attenzione ai farmaci!

Francesco Trimarchi[1], Rosaria Maddalena Ruggeri[2]

[1]Accademia Peloritana dei Pericolanti presso l'Università di Messina, Messina , Italia
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università of Messina, Unità di Endocrinologia AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina Italia

Autore corrispondente: francesco.trimarchi@unime.it

Introduzione

E' passato quasi un ventennio dalla pubblicazione, su l'Endocrinologo, di una rassegna sui farmaci che interferiscono sulla funzione tiroidea [1], che, nelle aspettative degli autori, avrebbe dovuto essere conclusiva ed esaustiva se ai farmaci presi in considerazione dalla letteratura non si fossero aggiunti, più di recente, gli inibitori del *check point* immunitario[2] e non solo. Non meraviglia quindi che la più autorevole rivista al mondo di Medicina ha ritenuto che la conoscenza sul problema debba essere estesa a tutta la comunità, pubblicando una densissima rassegna (destinata anche e soprattutto ai non specialisti e pertanto minuziosamente introdotta con figure e tabelle) dedicata agli effetti dei farmaci sulla tiroide [3]. Questo breve articolo è una estrema ***sintesi-sommario*** della rassegna di cui si raccomanda l'attenta consultazione.

Farmaci che esercitano azioni dirette o indirette sulla funzione tiroidea (Tab. 1)

Farmaci che agiscono sul controllo ipotalamo ipofisario

Bexarotene sopprime la sintesi di TSH e induce un ipotiroidismo centrale in quasi la metà dei pazienti trattati che può regredire dopo diverse settimane dall'interruzione del trattamento. Il ***mitotane*** induce un ipotiroidismo centrale che può richiedere trattamento sostitutivo a lungo termine. Fra gli *immune checkpoint inhibitors* [2], ***Ipilimumab*** può provocare una ipofisite distruttiva con insufficienza tiroidea e gonadica, recuperabili, al contrario di quella surrenalica [2]. I glucocorticoidi, gli agonisti dopaminergici possono deprimere la secrezione del TSH senza evidenti effetti biochimici e clinici.

Farmaci che agiscono sulla sintesi e rilascio ormonale

Farmaci e contenenti iodio possono provocare gli effetti dell'eccesso dell'alogeno quali il noto effetto Wolff-Chaikoff, l'ipotiroidismo in persone con ridotta massa tiroidea (dopo chirurgia o terapia radiometabolica) o con tiroidite cronica autoimmune e l'ipertiroidismo (Jod Basedow) o la tossicizzazione di noduli

autonomi. Iodio in eccesso può essere assunto con ***mezzi di contrasto*** radiologici, ***amiodarone*** ma anche con alcuni ***espettoranti, cosmetici*** e prodotti per ***l'igiene personale***. Il ***Litio*** causa gozzo e ipotiroidismo inibendo la pinocitosi e può provocare tiroidite distruttiva (*painless thyroiditis*) [1,3].

Farmaci che aumentano l'autoimmunità

Fra il 5 e il 10% di pazienti trattati con ***inibitori di CTLA-4*** e fino al 20% di pazienti trattati con ***inibitori di PD-1*** **e PD-1 Ligand** e ancora di più se in terapia combinata, sviluppano disfunzione tiroidea autoimmune in quanto i farmaci riducono l'auto tolleranza immunitaria. Gli immunostimolatori aspecifici (***interleuchina -2 e interferone alfa***) possono indurre disfunzione tiroidea (ipotiroidismo), spesso riportata nei pazienti con epatite C, talora preceduta da tireotossicosi da tiroidite distruttiva.
Alemtuzumab condiziona la comparsa di autoimmunità tiroidea, con meccanismo sconosciuto, in pazienti trattati con tale anticorpo monoclonale anti CD52 nella sclerosi multipla [4].

Farmaci che provocano danno tiroideo diretto

Amiodarone è il farmaco più studiato fra quelli che determinano danno tiroideo diretto [5,6]. Gli **inibitori della tirosinchinasi**, quali il ***Sunitinib,*** possono provocare ipotiroidismo da tiroidite distruttiva, evidente anche dal quadro ecografico, di severità e durata dipendente dalla durata del trattamento, con meccanismo citotossico e in parte relato ad ischemizzazione [7]. Analogamente, gli ***inibitori dei check-point immunitari*** (soprattutto ***anti PD-1*** **e anti-PD-1 Ligand)** e ***Alentuzumab*** possono causare una tiroidite distruttiva, con quadro di ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria.

Farmaci che agiscono sul legame con le proteine di trasporto

Numerosi farmaci incrementano i livelli della principale proteina di trasporto degli ormoni tiroidei (TBG) quali gli ***estrogeni****, i* ***SERM****, il* ***metadone****, l'****eroina****, e il* ***fluoruracile***. Di converso, l'assunzione di ***androgeni, glucocorticoidi****,* ***niacina*** , deprime la produzione di TBG. Anche se l'incremento o la riduzione della TBG non hanno influenza sul livello di FT4 disponibile a livello tissutale, il trattamento con estrogeni in donne tiroidectomizzate richiede l'aumento della dose di L-T4 somministrata, come in gravidanza [8].
Spiazzamento degli ormoni dalle proteine leganti si osserva in pazienti trattati con ***difenilidantoina***, o ***carbamazepina***, ***acido salicilsalicilico***, altri ***FANS***, alte dosi di ***furosemide*** e ***eparina*** con effetti sui dosaggi di laboratorio (vedi sotto) ed effetti clinici trascurabili.

Farmaci che agiscono sull'attivazione, metabolismo e trasporto degli ormoni

Diversi farmaci (***amiodarone, desametazone e altri glucocorticoidi, propranololo e propiltiouracile*** oltre a diversi mezzi di contrasto iodati) inibiscono la conversione di T4 a T3; taluni (***propranolo***) in modo poco significativo. ***Fenobarbital, difenilidantoina e carbamazepina e rifamicina***, possono talora richiedere aumento della posologia di L-T4 [9], agendo sulla glicuronazione enzimatica.
Sorafenib aumenta l'inattivazione della T4 (aumentando la desiodasi di tipo 3 che produce *reverse T3*). ***Imatinib*** aumenta la clearance metabolica della T4 e può richiedere aumento della posologia di L-T4 in soggetti ipotiroidei in terapia sostitutiva.

Farmaci che agiscono sull'assorbimento di preparazioni ormonali

L'assorbimento della L-T4 in compresse è inibito dall'assunzione cronica di ***inibitori della pompa protonica e anti-H2,*** richiedendo incremento della dose somministrata e dilazione dell'intervallo fra l'assunzione dei farmaci. La disponibilità di preparazioni liquide ha superato il problema [10]. Documentati inibitori l'assorbimento sono Solfato ***di ferro,*** *carbonato di* ***calcio,*** *idrossido di* ***alluminio, sucralfato***, ***sequestranti gli acidi biliari (colestiramina) e raloxifene.***
Viene in genere consigliato di assumere L-T4 a stomaco vuoto dato che l'assorbimento è ridotto dall'assunzione di cibi in genere e specificamente di ***latte, latte di soia, succo di pompelmo e caffè***.

Farmaci che alterano i test di funzione tiroidea in persone eutiroidee (senza causare disfunzione ghiandolare) (Tab 2)

Biotina
Biotina viene impiegata nel trattamento della sclerosi multipla e come integratore dietetico. A causa di interazioni chimiche in alcuni dosaggi si possono rilevare, in persone che assumono biotina, specie ad alte dosi, valori di TSH falsamente bassi, di FT4 falsamente elevati e falsa positività dei TRAb, in un'alta percentuale di persone che la assumono. Data la grande diffusione dell'uso di questa sostanza, è utile indagarne l'assunzione, in presenza di test funzionali non altrimenti spiegabili, anche se l'interferenza si esaurisce 48 ore dopo l'interruzione.

Amiodarone
Amiodarone può provocare ipotiroidismo e tireotossicosi come sopra accennato ma non si deve trascurare che ***Amiodarone*** inibisce la produzione intraipofisaria di T3, così favorendo il rilascio di TSH e la conseguente iperstimolazione della secrezione tiroidea di T4. L'elevazione della FT4 concomitante alla normale concentrazione di

TSH circolati può ingannevolmente suggerire un ipertiroidismo centrale o una resistenza, potendo escludere l'ipertiroidismo primitivo.

Eparina

Transitorio e reversibile in poche ore dalla interruzione è l'interferenza dell'**eparina**, anche a basso peso molecolare, presente in non tutti i sistemi di dosaggio, che può simulare la presenza di una sindrome da resistenza ipofisaria o un ipertiroidismo centrale.

Difenilidantoina, Carbamezepina e Acido salicilsalicilico(salsalato)

Oltre agli effetti sopra citati ***Difenilidantoina e Carbamazepina*** spiazzano il legame della T4 alla TBG con transitoria riduzione della FT4 che si normalizza dopo il riequilibrio fisiologico spontaneo. La riduzione della FT4 persistente è ormai considerata un artefatto di laboratorio superato da procedure di diluizione. Simili sono gli effetti dell'**acido salicilsalicico**.

Conclusioni e raccomandazioni

Lo scopo di questo articolo è quello di fornire al lettore un elenco di farmaci che possono generare *"Un problema con la Tiroide"* indicando lo strumento per mezzo del quale acquisire informazioni utili all'interpretazione del quadro o dei reperti di laboratorio. La Tabella 3 elenca i farmaci che interferiscono sull'economia tiroidea senza provocare effetti significativi né sui dati di laboratorio né sulla salute. La Tabella 4 elenca i farmaci e il "problema tiroideo" provocato dall'assunzione e ne riassume molto sinteticamente il significato clinico, ove esistente.

Tab 1. Classificazione delle interferenze farmacologiche (modificata da [3]	
Interferenza endogena	Controllo ipotalamo ipofisario Ridotta /aumentata sintesi e rilascio ormonale Stimolo autoimmunità Tiroidite distruttiva Interferenze sul trasporto ormonale Inibizione della conversione T4-T3 Distacco degli ormoni dalle proteine di legame
Interferenze sulla terapia ormonale orale	Ridotta dissoluzione della compressa Ridotto assorbimento del principio attivo Ridotti livelli di ormoni liberi Aumento degradazione ed eliminazione ormonale
Interferenze sui test di laboratorio in persone eutiroidee	Ormoni circolanti falsamente alti Ormoni circolanti falsamente bassi TSH circolante falsamente basso TRAb falsamente elevati

Tab 2. Farmaci che alterano i test funzionali in persone eutiroidee (modificata da [3])					
Farmaco	Tipologia	Test di funzione Tiroidea			Condizione simulata
		TSH	FT4	FT3	
Amiodarone	Antiaritmico	Alto/normale	Alta	Bassa/normale	Ipertiroidismo centrale Sindrome da resistenza
Biotina	Micronutriente	Basso	Alta	Alta	Ipertiroidismo
Carbamazepina	Antiepilettico	Normale	Basso	Bassa/normale	Ipotiroidismo centrale
Eparina	Anticoagulante	Normale	Alta	Alta	Ipertiroidismo centrale Sindrome da resistenza
Difenilidantoina	Antiepilettico	Normale	Bassa	Bassa/normale	Ipotiroidismo centrale
Salsalato	FANS	Normale	Bassa/normale	Bassa/normale	Ipotiroidismo centrale

Tab 3. Farmaci che possono interferire nell'economia tiroidea senza effetti significativi		
Farmaco	Interferenza	Effetto
Fluorouracile	Stimolazione sintesi TBG	Aumento TBG
Furosemide	Spiazzamento legame T4 ad alte dosi	Aumento TT4 TSH normale
Niacina	Inibizione sintesi TBG	Riduzione TBG
Propranololo	Inibizione desiodazione T4 a T3	Riduzione T3
Salicilsalicilico acido	Spiazzamento legame T4 ad alte dosi	Aumento TT4 TSH normale

Tab. 4. Farmaci capaci di provocare un “problema con la tiroide”significativo		
Farmaco	Effetto	Problema
Alemtuzumab	Attivazione autoimmunità	Morbo di Basedow Tiroidite autoimmune
Alluminio idrossido	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose L-T4 Cambio preparazione farmaceutica
Amiodarone	Eccesso di Iodio Inibizione desiodasi	Tireotossicosi Ipotiroidismo da tiroidite distruttiva Tossicizzazione noduli funzionanti Simulato ipertiroidismo centrale Simulata resistenza ipofisaria
Androgeni	Riduzione TBG	Riduzione TBG Nessun problema clinicamente significativo
Atezolizumab (anti-PD1-L)	Tiroidite distruttiva Attivazione autoimmunità	Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria Ipotiroidismo Ipertiroidismo
Bexarotene	Riduzione TSH	Ipotiroidismo centrale
Calcio carbonato	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose L-T4 Cambio preparazione farmaceutica
Carbamazepina	Ipermetabolismo T4	Necessità incremento dose LT4
Colestiramina	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose
Difenilidantoina	Ipermetabolismo T4	Necessità incremento dose LT4
Estrogeni	Aumento TBG Riduzione FT4	Necessità incremento dose LT4 in ipotiroidismo in terapia
Fenobarbital	Ipermetabolismo T4	Necessità incremento dose LT4
Ferro solfato	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose L-T4 Cambio preparazione farmaceutica
Glucocortocoidi	Riduzione TBG Inibizione desiodasi	Riduzione TBG Nessun problema clinicamente significativo Simulato ipertiroidismo centrale Simulata resistenza ipofisaria
Imatinib (TKI)	Ipermetabolismo T4	Necessità incremento dose LT4

Iodio	Eccesso di iodio	Effetto Wolff-Chaikoff Tireotossicosi (Jod Basedow) Ipotiroidismo da tiroidite distruttiva Accelerazione evoluzione ipotiroidismo autoimmune (Hashimoto) Tossicizzazione noduli funzionanti
Interferone alfa	Tiroidite distruttiva	Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria
Interleuchina-2	Tiroidite distruttiva	Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria
Ipilumab (anti-CTL4)	Ipofisite distruttiva	Ipopituitarismo
Litio	Inibizione pinocitosi Tiroidite distruttiva	Gozzo Ipotiroidismo Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria
Metadone	Aumento TBG	Aumento TBG Nessun problema clinicamente significativo
Mitotane	Depressione secrezione di TSH	Ipotiroidismo centrale Necessità di terapia sostitutiva a lungo termine
Nivolumab, Pembrolizumab (anti-PD-1)	Tiroidite distruttiva Attivazione autoimmunità	Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria Ipotiroidismo Ipertiroidismo
Raloxifene	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose L-T4 Cambio preparazione farmaceutica?
Rifamicina	Ipermetabolismo T4	Necessità incremento dose LT4
Sorafenib	Inattiva la T4 stimolando la desiodasi tipo 3	Riduzione T3, aumento reverse T3
Sorafenib, Sunitinib (TKI)	Tiroidite distruttiva Autoimmunità tiroidea	Ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi transitoria Ipotiroidismo Ipertiroidismo
Sucralfato	Inibizione assorbimento L-T4	Necessità incremento dose LT4

Conflitto di interesse Gli autori Francesco Trimarchi, e Rosaria M Ruggeri dichiarano di non avere conflitti di interesse.
Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana
Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Letture consigliate

1. 1.Trimarchi, F Benvenga, S (2002) Farmaci che interferiscono con la funzione tiroidea , L'Endocrinologo, 3: 117-134
2. Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L,Trimarchi F, Cannavò S. (2019) Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know) J Endocrinol Invest. 42(7):745-756. doi: 10.1007/s40618-018-0984-z.
3. Burch EB, (2019), Drug effects on the Thyroid , New Engl J Med 381:749-61. DOI: 10.1056/NEJMra1901214
4. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannavò S, Campennì A, Ruggeri RM, Giovanella L, Trimboli P. (2019) Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis. A systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. In press
5. 5.Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. (2001)The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev; 22: 240-54.
6. Cappellani D , Bogazzi F (2019) Gestione clinica della tireopatia da amiodarone L'Endocrinologo , 20, Supp. 1, pp 46–47
7. Pani F, Mariotti S. Disfunzioni tiroidee in pazienti con tumori solidi trattati con farmaci inibitori delle tirosino-chinasi. L'Endocrinologo (2017) 18:257–264. DOI 10.1007/s40619-017-0366-3
8. Costante G, Crupi D, Trimarchi F, Demeester-Mirkine N. (1987) Hypothyroidism induced by pregnancy in a patient submitted to suppressive L-thyroxine therapy. J Endocrinol Invest. 10(5):527.
9. De Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenga S, Trimarchi F. (1986) Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. Eur J Pediatr. 145:77-79
10. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. (2014) Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors.J Clin Endocrinol Metab; 99:4481-6.