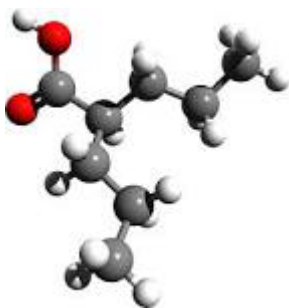


VALPROATO DI SODIO (DEPAKIN), FARMACI ANTIEPILETTICI ED IPOTIROIDISMO SUBCLINICO



Il **valproato** è un farmaco che fa parte degli acidi carbossilici, avendo una catena di 8 atomi di carbonio, commercializzato in Italia con il nome di *Depakin* o *Depamag*.

Esiste sia come **acido valproico** (completamente ionizzato al pH corporeo), come **valproato di sodio** (Depakin) e come **valproato di magnesio** (Depamag).

Nelle formulazioni Chrono, a lento rilascio, contiene l'associazione di Valproato di Sodio e Acido Valproico nel rapporto di 200 mg/87 mg nelle cp da 300 mg e 333 mg/145 mg nelle cp da 500 mg. La posologia varia da 10-15 mg/kg in fase iniziale sino a 20/30 mg/Kg, con concentrazioni ematiche terapeutiche che devono mantenersi tra 40-100 mg/l (300-700 mol/l).

La sua forma attiva è lo **ione valproato**.

È un farmaco largamente usato in età pediatrica per il trattamento dell'epilessia generalizzata, delle crisi d'assenza, nella profilassi delle crisi tonico cloniche ma anche nell'epilessia parziale, nella s. di West e Lennox-Gastaut.

Negli ultimi anni viene sempre più prescritto anche negli adulti con sindrome bipolare e nel disturbo ossessivo compulsivo, come stabilizzante dell'umore ed anche nella profilassi delle crisi d'emicrania.

Agisce sui canali del Calcio e del Sodio, diminuendo la liberazione del glutammato e la degradazione del GABA attraverso una sua azione competitiva sulla GABA-transaminasi, aumentando i livelli di questo neurotrasmettitore inibitorio.

Sulla base di presunte azioni genomiche, promettenti sono anche le ipotetiche applicazioni del VPA in alcune malattie genetiche (sclerosi muscolare spinale, Alzheimer, alcune malattie autoimmuni, etc.) per la sua azione inibente su alcuni enzimi nucleari istone deacetilasi (HDACs). Questi enzimi zinco-dipendenti rimuovono dagli istoni i gruppi acetilici aggiunti da un'altra classe di enzimi, le istone acetiltrasferasi (HATs). Mentre l'azione delle HATs è quella di attivare l'espressione genica, quella delle HDACs è di concluderla. Bloccando le HDACs, si permette ad uno o più geni di continuare ad esprimersi, o permettere l'espressione di geni che normalmente non dovrebbero appartenere ad una determinata risposta biochimica.

Ne deriva la sua azione sedativa ed una diminuita eccitazione neuronale.

L'uso su larga scala in ambito pediatrico come farmaco antiepilettico, spesso con prosecuzione del trattamento anche nell'età adolescenziale ed adulta, ma anche l'uso sempre più frequente del Valproato in tutte le età per la terapia della sindrome bipolare come stabilizzante del tono dell'umore, e da taluni impiegato anche nella profilassi delle crisi di emicrania, sta acuendo la comparsa ed il riscontro sempre più frequente di uno degli effetti collaterali più frequenti del farmaco: ***l'ipotiroidismo sub-clinico***.

L'insorgenza di ipotiroidismo sub-clinico durante trattamento con Valproato, ma anche con altri farmaci antiepilettici (Carbamazepina, Phenobarbital, Oxcarbazepina) è ben noto in età pediatrica e correla sia con



la durata del trattamento sia con la posologia del farmaco e si aggrava ancor di più in caso di cosomministrazione di altri farmaci antiepilettici.

Non infrequente è il riscontro di iperplasia ghiandolare tiroidea in corso di trattamento prolungato con valproato che risulta più marcata in caso di somministrazione contemporanea di più classi di farmaci antiepilettici.

Uno studio di Sherifa Ahmed et al, pubblicato su *Neurology and Neuroscience* nel 2015, ha valutato le variazioni ed i cambiamenti ormonali tiroidei e le variazioni volumetriche della ghiandola tiroidea in pazienti adulti in trattamento antiepilettico a lungo termine.

Lo studio ha incluso 135 soggetti adulti con epilessia idiopatica con un'età media 32.32 +/- 4,34 anni, con una durata della malattia di 10,52 +/- 5.08 anni e sotto trattamento con valproato (VPA), carbamazepina (CBZ) o con CBZ +VPA per almeno 8,66 +/- 3,32 anni di durata del trattamento. Il volume tiroideo è stato valutato con valutazione ecografica ghiandolare e furono dosati i livelli sierici dell'FT4, FT3 e TSH.

Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti in trattamento antiepilettico con VPA, CBZ e VPA+CBZ avevano valori significativamente più bassi di FT4 ($p < 0,01$) e di FT3 ($p < 0,01$) e valori più elevati di TSH ($p < 0,0001$).

Tutti i pazienti con FT4 ed FT3 ridotti e TSH elevato, circa il 26% dei pazienti trattati, avevano un aumento volumetrico della ghiandola tiroidea ($p < 0,001$).

Inoltre, i pazienti in politerapia antiepilettica, avevano un maggiore incremento della diametro ghiandolare tiroidea rispetto ai soggetti in monoterapia ($p < 0,05$).

I pazienti in monoterapia con VPA mostravano maggiore incremento dimensionale ghiandolare rispetto ai soggetti in monoterapia con CBZ ($p < 0,03$).

Gli autori hanno dimostrato una significativa correlazione tra concentrazioni sieriche di FT4, la durata della malattia, la dose somministrata, i livelli sierici del farmaco e la durata del trattamento con farmaci antiepilettici.

Un altro e più articolato studio prospettico del 2014 di Yilmaz et al, però in ambito pediatrico, ha riscontrato che la frequenza dell'ipotiroidismo sub-clinico a 12 mesi di trattamento era del 28% nei soggetti trattati con valproato, del 21,4% con oxcarbazepina, del 18,2% con phenobarbital, del 13,9% con carbamazepina. L'unico limite dello studio di Yilmaz è quello di non avere avuto un gruppo di controllo (per ragioni etiche). L'esatto meccanismo con cui il valproato (ma anche alcuni altri farmaci antiepilettici) determina ipotiroidismo non è completamente conosciuto.

E' ipotizzato un suo effetto di "enzyme inducer" a livello epatico, con iperinduzione dei citocromi microsomiali P450, nelle sue isoforme, aumentando il metabolismo e la clearance epatica degli ormoni tiroidei. Ne deriva una riduzione della T4 per incremento della sua degradazione con aumento compensatorio del TSH. Inoltre è stato riportato anche un aumento dell'enzima glucuronil-transferasi, che interviene anch'esso nel catabolismo degli ormoni tiroidei.

Secondo altri autori è possibile anche un'azione del VPA direttamente sull'asse ipotalamo ipofisario: il VPA, stimolando il sistema gabaergico potrebbe ridurre la secrezione di somatostatina che è un inibitore della secrezione del TSH.

Un'altra azione ipotizzata è quella di un'interferenza competitiva di CBZ, PHT e derivati con la Tiroxin Binding Globulin che può dare artefatti di laboratorio nei dosaggi ormonali con diminuzione apparente della FT4.

Non è da escludere anche un'azione competitiva sul NIS a livello tiroideo, visto che VPA agirebbe sui canali del Sodio oltreché del Calcio.

Per il Valproato è riportata anche un'associazione con una carenza di zinco e selenio, elementi essenziali nella sintesi degli ormoni tiroidei, essendo le desiodasi ghiandolari "selenoenzimi".

È però sicuro, dai lavori di Cansù et al del 2006 (Epilessia) che l'ipotiroidismo sub-



clinico indotto dal VPA e dai farmaci epilettici non dipende dall'aumentata escrezione urinaria di iodio né dall'aumento del titolo autoanticorpale tiroideo che risulta sempre normale.

Il fatto che solo il 26% circa dei soggetti in trattamento con valproato sviluppa nel tempo ipotiroidismo sub-clinico può trovare spiegazione nel polimorfismo genetico degli isoenzimi P450.

L'isoenzima CYP2D6, che sarebbe quello più coinvolto nell'interazione polifarmacologica, può avere infatti due fenotipi: i metabolizzatori lenti (PM) e i metabolizzatori rapidi (EM).

È verosimile che ad essere più vulnerabili all'insorgenza di ipotiroidismo siano i fenotipi metabolizzatori lenti.

È doveroso ed importante ricordare, per l'eventuale *switch-therapy*, che tra i nuovi farmaci antiepilettici pare non avere questo effetto collaterale e non sarebbe un *enzyme inducer* il leviracetam (Keppra).

Recentemente, nel 2016, è stata pubblicata una meta-analisi condotta da un gruppo di neurologi cinesi (Zhang, Shen, Lai et al) sull'effetto dei farmaci anti-epilettici (AEDs) sulla funzionalità tiroidea in pazienti con epilessia.

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.

Le alterazioni delle concentrazioni degli ormoni tiroidei "sembrano" essere reversibili dopo la eventuale sospensione degli antiepilettici.

Dai numerosi dati della letteratura, di cui si sono citati i più recenti, dovrebbero derivarne strategie di prevenzione.

In tutti i bambini ed adolescenti in trattamento con acido valproico, valproato sodico, ma anche e soprattutto in trattamento plurifarmacologico e cosomministrazione di altri farmaci antiepilettici (Carbamazepina, fenobarbital, oxcarbazepina, etc) e in tutti gli adulti con sindrome bipolare in trattamento con VPA è necessario che venga periodicamente studiata sia la funzione tiroidea ma anche la morfologia ed ecostruttura ghiandolare per la prevenzione dell'ipotiroidismo sub-clinico e del gozzo compensatorio.

Non è ovvio ricordare che l'anamnesi farmacologica è fondamentale ed irrinunciabile in tutte le endocrinopatie e, nello specifico, nell'ipotiroidismo sub-clinico.

BIBLIOGRAFIA:

“Thyroid gland volume in adult with epilepsy: relationship to thyroid hormonal function” Sherifa Ahmed Hamed, Moustafa Radwan, Refaat Abd Elaal, Mahmoud Hassan (Egitto) - *Neurology and Neuroscience*, ISSN: 2386-687X, 2015 Vol 1 No2 dal 10.3823/349

“The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children” Unsal Yilmaz, Tuba Sevim Yilmaz, Gulcin Akinci, Huseyin Anil Korkmaz, Hasan Tekgul (Turchia) - *Dip of pediatric Neurology (Turkey)*. ELSEVIER *Seizure* 23 (2014) 29-25

“The evaluation of thyroid function, thyroid antibodies, and thyroid volume in children with epilepsy during short term administration of valproate and oxcarbazepine”. Ali Cansu, Ayse Serdagoglu et al *Epilepsia*, Volume 47, Issue 11, pages 1855-1859, November 2006

“Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications”. Lin JH and Lu AYH (1998) *Clin Pharmacokinet* 35: 361-390.

Cytochrome P450 metabolic and toxicological aspects, 2nd ed. Costas Ioannides, 1999. Parke DV.

Characterization of cytochrome P450 in extrahepatic tissues. *Meth Enzymology* 206: 623-631. Philpot RM (1991)

Metabolic polymorphisms. *Pharmacol Ther* 57: 129-160. Daly AK, Cholerton S, Gregory W, Idle JR (1993)

Valproate-Induced Subclinical Hypothyroidism - Article in *Journal of Neuropsychiatry* - Madhu Goel 20(1):111-2 February 2008

Valproic Acid Therapy Causes Subclinical Hypothyroidism in Children with Epilepsy Jerome M. Hershman. American Thyroid Association» Professionals» ATA Publications» Clinical Thyroidology Archive» December 2012 Volume 24 Issue 12» *Clin Thyroidol* 2012;24:15–16

Valproate-induced subclinical hypothyroidism. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* Jan-Jun 2011, Vol. 5 Issue 1, p110-112. Mishra, Harsh; Rai, Yogesh Kumar; Mishra, Asha; Singh, Vivek

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.