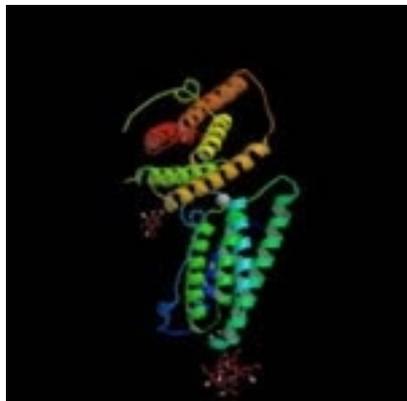


■ INTERFERONE E TIROIDE



Le disfunzioni tiroidee sono una complicanza ben nota del trattamento con Interferone per l'epatite C ma, ad oggi, la patogenesi della tiroidite e del distiroidismo indotto da IFN rimane oscura. Tuttavia i meccanismi implicati nella patogenesi delle tireopatie indotte dall'IFN-alfa possono essere molteplici:

- aumento dell'espressione degli antigeni del complesso MCHC di classe I e delle molecole di adesione (ICAM etc.) sui tireociti
- aumento dell'attività dell'IL-6
- polarizzazione Th1 ed aumento dell'attività linfocitaria
- inibizione della sintesi della tireoglobulina, TPO, NIS nei tireociti
- inibizione dell'ormonogenesi tiroidea

Fatto si è che l'immunomodulazione che l'IFN determina può slentizzare e/o indurre autoimmunità tiroidea.

Alcuni studi prospettici hanno dimostrato che fino al 15% dei pazienti affetti da epatopatia C trattati con IFN alfa sviluppano tiroidite clinicamente manifesta e fino al 40% sviluppano solo autoimmunità tiroidea ininfluente sul piano clinico.

Alcune di queste complicanze tiroidee sono alla base dell'interruzione della terapia antivirale.

La tiroidite indotta da IFN può presentarsi come forma distruttiva o autoimmune.

Quest'ultima prevede lo sviluppo di anticorpi antitiroidei senza corrispettivo clinico (forme silenti o sub-cliniche) oppure la comparsa di disfunzione clinico-ormonale manifesta che comprende sia l'ipotiroidismo (tiroidite di Hashimoto) che l'ipertiroidismo autoimmune (M.di Graves-Basedow).

Esistono poi le forme "sieronegative" in cui l'ipotiroidismo è probabilmente imputabile ad anticorpi bloccanti il recettore del TSH, non agevolmente dosabili nei comuni laboratori o a distruzione flogistica delle strutture follicolari.

In media tuttavia, si può asserire che in circa il 4-7% dei pazienti sottoposti a terapia con interferone, di solito, dopo 3-6 mesi di trattamento, può riscontrarsi una risposta autoanticorpale antitiroidea con elevazione degli AbTPO e/o AbTg e/o TRAB, che può rimanere clinicamente ininfluente per tutta la durata della terapia oppure può evolvere in franco ipotiroidismo o ipertiroidismo clinico ed ormonale che richiede adeguato trattamento.

Per tale motivo in tutti i pazienti che necessitano di terapia con IFN, la funzione tiroidea andrebbe preventivamente valutata mediante dosaggio di TSH, FT4, FT3, AbTPO, AbTg e TRAB e successivamente sottoposta a follow-up funzionale con dosaggio del TSH e degli AbTPO ogni 2 mesi.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

La disfunzione tiroidea durante trattamento interferonico non richiede necessariamente la sospensione della terapia anti epatite C, specie nei casi di ipotiroidismo sub-clinico e/o manifesto facilmente correggibile con terapia sostitutiva con L-T4.

Uno studio prospettico ha esaminato l'incidenza e gli esiti (outcome) nel lungo periodo delle alterazioni funzionali tiroidee in uomini (225 con TSH basale nel range normale) affetti da epatopatia HCV +, trattati con IFN + ribavirina.

I 225 pazienti di sesso maschile sono stati trattati con interferone alfa 2b per via s.c. (3 milioni di U 3 volte /sett) e ribavirina (1-1,2 gr/die) per 6-12 mesi.



La disfunzione tiroidea clinicamente manifesta si è riscontrata nel 6,7% dei pazienti mentre il 4% ha sviluppato forme di distiroidismo sub-clinico.

In particolare 12 pazienti hanno subito un viraggio funzionale in ipotiroidismo clinicamente manifesto con positivizzazione degli AbTPO e degli AbTg rispettivamente in 10 e 11 soggetti.

Solo 3 pazienti, di cui solo 2 con positivizzazione dei TRAB stimolanti, hanno sviluppato ipertiroidismo manifesto.

La maggior parte dei pazienti ha continuato e completato la terapia interferonica per l'epatite C.

In 10 dei 12 pazienti con ipotiroidismo conclamato, in 9 con ipotiroidismo sub-clinico ed in 2 pazienti su 3 con ipertiroidismo, la disfunzione tiroidea si è risolta.

Pertanto, secondo questo lavoro, gli uomini in terapia con IFN e ribavirina per il trattamento dell'epatopatia HCV + che vanno incontro a distiroidismo non necessitano l'interruzione del trattamento antivirale, specie nelle forme di ipofunzione ghiandolare tiroidea, facilmente controllabili con terapia tiroxinica.

Un altro studio retrospettivo ha invece identificato i fattori predittivi di disfunzione tiroidea in corso di trattamento con IFN per l'epatite C e valutato l'outcome di questi pazienti.

I ricercatori del CHV Hospital R. Debrè di Reims, hanno analizzato i dati dei pazienti trattati per epatite C tra il 1990 e il 2001.

Dall'analisi sono stati esclusi i pazienti HIV + e HBsAg +.

Le disfunzioni tiroidee sono state definite e diagnosticate sulla base di anomalie del solo TSH in due diversi periodi.

Lo studio ha riguardato 221 pazienti di cui un centinaio trattati due volte con IFN-alfa, 21 con 3 trattamenti e solo 3 pazienti con 4 trattamenti.

In 15 pazienti, cioè nel 7%, si è riscontrata alterata funzionalità tiroidea durante terapia interferonica.

In particolare 13 soggetti hanno sviluppato ipotiroidismo e solo 2 ipertiroidismo.

Solo 11 hanno continuato la terapia antivirale.

In sette pazienti l'ipotiroidismo autoimmune è stato di tipo irreversibile ed hanno continuato terapia sostitutiva con L-T4 indefinitamente.

Il sesso femminile e la presenza di autoanticorpi AbTPO prima dell'inizio del trattamento antivirale sono risultati essere fattori predittivi di distiroidismo.

La terapia combinata IFN + ribavirina non ha determinato aumento del rischio di sviluppare distiroidismo rispetto alla monoterapia con solo IFN.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

Inoltre il Peginterferone (interferone pegilato) non è risultato un fattore di rischio maggiore rispetto all'interferone tradizionale (di più breve emivita).

Ed ancora, non è stata trovata alcuna differenza di frequenza di distiroidismo tra il primo trattamento e il successivo; inoltre, l'assenza di distiroidismo durante un primo ciclo di trattamento con IFN non preclude il rischio di distiroidismo durante un secondo trattamento.

Sempre ricercatori del Centro Ospedaliero Universitario di Reims in Francia, hanno descritto 3 casi di pazienti trattati con IFN per epatite C che hanno sviluppato dapprima tiroidite silente e successivamente franco ipertiroidismo autoimmune (M. di Graves – Basedow).

In tutti e tre i pazienti il TSH era normale prima dell'inizio del trattamento con IFN alfa e nessuno dei 3 pazienti, tutti di sesso maschile, presentava storia nota di malattie tiroidee familiari o personali.

Il trattamento antivirale è stato continuato, questa volta , solo in un solo paziente su tre.

Biografia (WEB):

- Moncoucy et al, Gastroenterol Clin Biol 2005;29:339-345 - Endo2005Inf2005
- Bohbot NL et al, Eur J Endocrinol 2006; 154:367-372 - Endo2006Farma2006
- Bini EJ, Mehandru S , Arch Intern Med 2004 ; 164 :2371-2376 - Gastro2004Farma2004
- Mandac JC et al, Hepatology 2006; 43:661-672 - Endo 2006Gastro 2006
- Medinews, Agenzia di stampa medico scientifica "Interferone pegilato, nuova arma contro l'epatite C"
- Manuale Help CH (Manuale epatite – Prevenzione + terapia)