

EFFETTI EXTRATIROIDEI DELLE TIONAMIDI CON ATTIVITÀ ANTITIROIDEA

Le **tionamidi** [*Mercaptometilimidazolo (TAPAZOLE), carbimazolo (NEOMERCAZOLE), tiourea e propiltiouracile (PROPICYL)*], sono farmaci tioureilenici che inibiscono la funzione tiroidea.

Vengono usati in tutti i casi di ipertiroidismo.

Entrambi inibiscono la **tireoperossidasi**, enzima chiave nella sintesi dell'ormone tiroideo che, ossidando l'anione ioduro (I^-) a iodio (I^0), ne facilita l'incorporazione nei residui tirosinici della **tireoglobulina** e anche l'accoppiamento delle iodotironine.

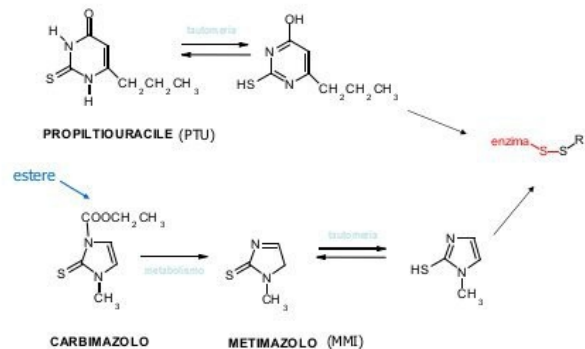
Il **propiltiouracile (PTU)** non inibisce l'azione del trasportatore (NIS) o pompa dello iodio sodio-dipendente localizzato sulla membrana basolaterale delle cellule follicolari.

L'inibizione di questo passaggio richiede la presenza di inibitori competitivi, come ad esempio il **perclorato di potassio o di sodio** ed il **tiocianato**.

Il propiltiouracile (PTU), a differenza del Metimazolo inibisce anche l'enzima 5'-desiodasi (tetraiodotironina 5' desiodasi), che converte, a livello periferico, la T4 nella forma attiva T3.

Tuttavia il **Metimazolo (MMI)**, a differenza del PTU determina l'inibizione della produzione degli anticorpi antirecettore del TSH, concentrandosi nella tiroide ed inibendo l'attività dei linfociti tiroidei, fonte principale della sintesi anticorpale diretta contro i recettori del TSH (TRAB). Pertanto il Metimazolo trova maggiore indicazione nelle forme di ipertiroidismo "autoimmune" dove ha un'azione vera e propria "curativa". D'altro canto, invece, il propiltiouracile trova precipua indicazione nel trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza, specie nel primo trimestre.

Inibizione enzimatica delle perossidasi



Gli **effetti indesiderati** di questi farmaci antitiroidei sono dovuti alla loro azione extratiroidea.

Le tionamidi inibiscono infatti la lattoperossidasi, che contribuisce all'azione antibatterica di diverse secrezioni delle ghiandole esocrine a livello mucosale.

Stimolano inoltre la secrezione gastrica e del pepsinogeno, potendo dare sintomatologia gastritica o aggravare un'ulcera gastrica preesistente.

L'aumentata secrezione di acido a livello gastrico è parzialmente dovuta all'attivazione del recettore H₂ ed alla stimolazione delle cellule parietali gastriche per l'aumentata sintesi intracellulare di H₂O₂ come conseguenza dell'inattivazione del sistema enzimatico perossidasi – catalasi.

Ne deriva che durante trattamento con tionamidi è opportuna una gastroprotezione anche con dosi minimali di PPI (omeprazolo 10 mg 1 cp die).

Nel corso della terapia con tionamidi possono presentarsi anche anomalie a livello delle cellule ematiche e del sistema immunitario, come: agranulocitosi, anemia aplastica e porpora.

Inoltre questi farmaci possono interagire con il sistema olfattivo ed uditivo, alterando il senso dell'olfatto (anosmia – disosmia) e del gusto (disgeusia) e possono anche causare perdita dell'udito.

IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE CON AGRANULOCITOSI INDOTTA DA METIMAZOLO TRATTATA CON PLASMAFERESI

È stato segnalato il caso di una paziente con malattia di Graves che ha presentato agranulocitosi indotta da Metimazolo (Tapazole), con conseguente tempesta tiroidea, e il successo terapeutico dell'uso della plasmaferesi.

L'**agranulocitosi** è il più grave e temibile effetto collaterale della terapia con tionamidi.

Medici del Saint Vincent Hospital a Worcester negli Stati Uniti, hanno esaminato la letteratura disponibile sull'uso della plasmaferesi nell'ambito delle tireotossicosi.

Una donna vietnamita di 40 anni con malattia di Graves ha presentato agranulocitosi Metimazolo-indotta.

Il trattamento con Metimazolo è stato interrotto ed è stata avviata la terapia con antibiotici, fattore stimolante le colonie di granulociti (GM-CSF) (GRANULOCHINE f) e Ibuprofene.

Durante l'ospedalizzazione della paziente, il suo stato clinico è andato incontro a peggioramento, con lo sviluppo di pericardite, trombocitopenia e tempesta tiroidea.

Il trattamento con plasmaferesi ha quasi riportato la paziente a una condizione di eutiroidismo in soli 3 giorni, che è stata successivamente sottoposta a tiroidectomia totale.

Questo caso ha evidenziato l'efficacia della plasmaferesi quando le condizioni cliniche impediscono l'uso dei metodi tradizionali per il trattamento della tireotossicosi o della tempesta tiroidea (o di entrambe).

ITTERO COLESTATICO GRAVE INDOTTO DA METIMAZOLO IN PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 2 E IPERTIROIDISMO: TRATTAMENTO CON STEROIDI

Anche se è generalmente ben tollerato, nel corso di trattamento con metimazolo possono verificarsi rari ma gravi casi di ittero colestatico.

È stato descritto il caso di una donna di 74 anni con una storia di 10 anni di diabete mellito di tipo 2 che ha sviluppato ittero grave e prurito 1 mese dopo aver ricevuto Metimazolo (10 mg tre volte al giorno) e Propranololo (10 mg tre volte al giorno; Inderal) per il trattamento dell'ipertiroidismo.

Gli esami e le indagini cliniche non hanno rivelato alcuna evidenza di ostruzione meccanica nel dotto biliare comune o di altre cause di danno epatico, e la diagnosi di colestasi indotta da Metimazolo è stata effettuata sulla base del dato anamnestico e l'insorgenza temporale tra inizio della terapia con Metimazolo e insorgenza della colestasi.

Il trattamento con Metimazolo è stato sospeso, tuttavia la paziente ha subito un progressivo peggioramento della colestasi dopo aver ricevuto 2 settimane di Acido Ursodesossicolico (UDCA; Deursil).

È stata quindi tentata un terapia con Prednisone (Deltacortene).

I test di funzionalità epatica hanno infine mostrato un miglioramento con una terapia combinata a base di glucocorticoidi e Acido Ursodesossicolico.

Questo caso ha mostrato chiaramente che i glucocorticoidi potrebbero essere impiegati come possibile cura aggiuntiva per alcuni casi di ittero colestatico farmaco-indotto anche nei pazienti diabetici.

IL PROPILTIOURACILE PUÒ CAUSARE DANNO EPATICO NELLA MALATTIA DI GRAVES

L'FDA ha lanciato un alert sul rischio di grave danno epatico, tra cui insufficienza epatica e morte, con l'uso di **Propiltiouracile** (un farmaco non in vendita in Italia) nei pazienti adulti e pediatrici.

L'Agenzia statunitense per il controllo dei farmaci ha identificato nel sistema AERS (Adverse Event Reporting System) 32 casi (22 pazienti adulti e 10 pazienti pediatrici) di grave danno epatico associato all'assunzione di Propiltiouracile.

Tredici casi hanno avuto esito fatale e 11 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato.

Il Propiltiouracile trova indicazione nel trattamento dell'ipertiroidismo causato dalla malattia di Graves.

Raccomandazioni

1. L'impiego del Propiltiouracile deve essere riservato a pazienti nel primo trimestre di gravidanza o che sono intolleranti o allergici al Metimazolo (Tapazole).
2. I pazienti in trattamento con Propiltiouracile devono essere strettamente monitorati per segni e sintomi di danno epatico, soprattutto durante i primi 6 mesi dopo l'inizio della terapia.
3. Qualora sia sospettato il danno al fegato, è necessario interrompere immediatamente la terapia con Propiltiouracile e fornire cura di supporto.
4. Il Propiltiouracile non deve essere impiegato nei pazienti pediatrici a meno che il paziente sia intollerante o allergico al Metimazolo, e non ci siano altre opzioni terapeutiche disponibili.
5. Rari casi di embriopatia, tra cui l'aplasia cutis, sono stati riportati con l'uso di Metimazolo durante la gravidanza.

Nessun caso è stato riportato con l'impiego di Propiltiouracile. Pertanto il Propiltiouracile

può essere più appropriato per i pazienti con malattia di Graves che sono nel primo trimestre di gravidanza.

6. I pazienti devono informare il proprio medico in caso di comparsa di segni o sintomi di danno epatico (senso di affaticamento, debolezza, dolore addominale vago, perdita di appetito, prurito, ecchimosi o colorazione giallastra degli occhi o della cute).

EFFETTI TERATOGENI DEL METIMAZOLO

L'impiego del Metimazolo (Tapazole) in donne in gravidanza va effettuato solo in casi di reale necessità e sotto il controllo diretto del medico.

Infatti il farmaco, che trova indicazione nei casi di ipertiroidismo, può causare danni al feto in quanto attraversa rapidamente la barriera placentare.

Nel feto può comparire gozzo (aumento del volume della ghiandola tiroidea) e persino deficit QI.

Possono anche comparire, seppur con rara incidenza, difetti congeniti: aplasia cutis (difetto del cuoio capelluto), atresia esofagea (occlusione dell'esofago) con fistola tracheoesofagea (comunicazione anomala tra trachea ed esofago), atresia coanale (occlusione di una o di entrambi le cavità nasali) con assenza o sviluppo incompleto dei capezzoli.

In molte donne il grado di disfunzione tiroidea tende a diminuire con l'avanzare della gravidanza.

Il **Metimazolo** è controindicato nelle madri che allattano, a causa del passaggio del farmaco nel latte materno. (Scheda tecnica Tapazole).

TERAPIA M. DI GRAVES BASEDOW IN ETÀ PEDIATRICA

La **malattia di Graves** è la più comune causa di ipertiroidismo nei bambini e negli adolescenti. È causata dalla stimolazione immunologica del recettore per l'ormone stimolante la tiroide (ad opera dei TRAB), e casi di remissione duratura si sono verificati solo in una minoranza di pazienti pediatrici, compresi bambini trattati con farmaci antitiroidei per molti anni. Per questo motivo la maggior parte dei pazienti pediatrici affetti da malattia di Graves dovrà sottoporsi a tiroidectomia o

a terapia con iodio radioattivo (I-131).

Quando i farmaci antitiroidei vengono utilizzati nei bambini, dovrebbe essere impiegato solo il Metimazolo (Tapazole).

Il **Propiltiouracile** è associato ad un rischio elevatissimo di gravi danni epatici nei bambini e non dovrebbe mai essere usato come terapia di prima linea.

Se la remissione (definita con normale funzione tiroidea senza farmaci antitiroidei) non viene ottenuta dopo 1 o 2 anni di terapia con gli antitiroidei, possono essere presi in considerazione la terapia con I-131 o un intervento chirurgico, effettuando la scelta in base all'età del paziente.

Quando viene utilizzato lo I-131, la dose da somministrare dovrebbe essere maggiore di 150 microCi/g di tessuto tiroideo.

Quando viene eseguito l'intervento chirurgico, è raccomandata tiroidectomia totale o quasi(near total).

BIOGRAFIA:

- Bandyopadhyay U et al, Toxicol Lett 2002; 128 : 117-127
- Rivkees SA, Horm Res Paediatr 2010; 74: 305-311
- Karras S et al, Pediatr Endocrinol Rev 2010; 8: 25-33
- Chattaway JM, Klepser TB, Ann Pharmacother 2007; 41: 1018 – 1022
- Vyas AA et al, Endocr Pract 2010; 16: 673-676