

Casi clinici

Iper-tiroidismo indotto da amiodarone: caso clinico e revisione della letteratura

Michele Bianconcini, Alfredo L. Giannini

U.O. di Medicina Interna e Malattie Cardiache, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma

Key words:

Heart failure; Thyroid.

We report a case of amiodarone-induced thyrotoxicosis, and a broad review of the literature. Amiodarone is a drug widely used in cardiovascular medicine. Since it is iodine-rich, it may cause changes in thyroid function tests in some patients under chronic treatment. In 14-18% of amiodarone-treated patients, there is overt thyroid dysfunction (hypothyroidism or thyrotoxicosis). We here describe thyrotoxicosis, which can be distinguished in two subtypes differing in pathogenesis and treatment. Type I is primarily related to an excess of iodine-induced thyroid hormone synthesis in an abnormal thyroid gland, and the main medical treatment consists of the simultaneous administration of thionamides and potassium perchlorate. Type II is due to amiodarone-related destructive thyroiditis and glucocorticoids are therapy of choice. Mixed forms frequently exist. Due to the low thyroidal iodine uptake, radioiodine therapy is usually not efficacious. Surgical treatment can be performed in cases resistant to medical therapy.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (8): 682-687)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 27 marzo 2003; nuova stesura il 30 giugno 2003; accettato l'1 luglio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Bianconcini

U.O. di Medicina Interna e Malattie Cardiache
Azienda Ospedaliera
Universitaria
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
mbianconcini@ao.pr.it

Introduzione

L'amiodarone è un farmaco spesso utilizzato in medicina cardiovascolare per la gestione di aritmie ventricolari, tachicardia parossistica sopraventricolare, flutter e fibrillazione atriale¹. È anche utilizzato in corso di severo scompenso cardiaco², può ridurre la mortalità cardiaca dopo infarto miocardico³, ridurre le complicanze di fibrillazione atriale nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia in elezione⁴, prevenire le recidive di fibrillazione atriale⁵ e ridurre le morti aritmiche nei pazienti in fibrillazione atriale/tachicardia ventricolare⁶.

D'altra parte, essendo molto ricco di iodio, l'amiodarone ha anche effetti sulla tiroide ed altri organi (Tab. I) che possono controbilanciare i suoi effetti benefici sul cuore^{7,8}. Gli effetti sulla tiroide variano da anomalie nei test di funzionalità tiroidea a disfunzione conclamata, sia in senso di iper che di ipofunzione^{7,9}.

Caso clinico

M.F., maschio, 32 anni. All'età di 23 anni riscontro di cardiomiopatia dilatativa idiopatica, resasi poi sintomatica per scompenso cardiaco congestizio a 30 anni (2000). Nell'agosto 2000, a seguito di comparsa di tachicardia ventricolare sostenuta,

impianto di defibrillatore automatico ed inizio della terapia con amiodarone. Da allora, il paziente si è mantenuto in classe funzionale NYHA I-II fino all'ottobre 2002, quando è comparso improvviso e repentino peggioramento del compenso (classe NYHA III). In tale occasione è stata stabilita l'indicazione all'impianto di pacemaker biventricolare. Per la persistenza di astenia, è stato ricoverato presso la nostra Unità Operativa.

All'ingresso in reparto il paziente permaneva astenico, ma non dispnoico, e l'obiettività cardiopolmonare era muta. Non epatomegalia né ascite. Non edemi declivi. Cute subitterica. Tiroide palpabile, di consistenza soffice, non dolente. Nei limiti la restante obiettività.

Un ECG ha evidenziato la presenza di ritmo da pacemaker, blocco di branca sinistro completo.

Un Rx torace ha escluso la presenza di focolai. Stasi e strie di Kerley bibasali. Cardiomegalia.

Il laboratorio dimostrava moderata anemia microcitica (globuli rossi 4 650 000/ml; emoglobina 9.5 g/dl; 73.5 fL), peraltro già presente durante il precedente ricovero, con modesta risposta reticolocitaria in atto. Lieve aumento dell'urea, con normali valori di creatinina ed elettroliti. Iperbilirubinemica mista, ipoalbuminemia ed ipocolesterolemia, con valori conservati di transami-

Tabella I. Effetti collaterali e complicanze della terapia con amiodarone.

| | Incidenza (%) |
|---|---------------|
| Microdepositi corneali | 100 |
| Effetti sul sistema gastrointestinale (anoressia, nausea) | 80 |
| Fotosensibilità cutanea e pigmentazione grigio/bluastro | 55-75 |
| Sintomi neurologici (atassia, tremori, neuropatia periferica) | 48 |
| Anormalità dei test di funzionalità epatica | 25 |
| Disfunzione tiroidea | 14-18 |
| Disfunzione polmonare, polmonite interstiziale | 10-13 |
| Epididimite | 11 |
| Disordini cardiaci (blocco cardiaco, bradicardia sinusale) | 2-3 |
| Ginecomastia | Eccezionale |
| Epatite tossica | Molto rara |

nasi, latticodeidrogenasi e creatinfosfochinasi. Ipergammaglobulinemia policlonale relativa all'elettroforesi delle sieroproteine, con conservato rapporto A/G. Lieve aumento della velocità di eritrosedimentazione ed aptoglobina ai limiti superiori della norma.

Gli esami di funzionalità tiroidea, eseguiti nel sospetto di una complicanza della terapia con amiodarone, dimostravano soppressione dell'ormone tireotropo (TSH < 0.002 μ U/ml) con netto aumento di FT4 (4.31 ng/dl) e valori conservati di FT3 (3.89 pg/ml), valori nettamente modificati rispetto a 6 mesi prima (allora nei limiti).

Gli autoanticorpi antitireoglobulina sono risultati debolmente positivi (62.9 UI/ml), ma non siamo in possesso di controlli precedenti. Gli autoanticorpi antireoperossidasi e quelli antirecettore del TSH sono risultati invece negativi. Abbiamo anche dosato la proteina C reattiva (14.2 mg/l).

All'ecografia tiroidea, ghiandola lievemente accentuata e finemente disomogenea (4 \times 2 cm). Scarso il segnale Doppler (iperplasia diffusa con pattern tipo 0). Non immagini nodulari o cistiche.

Il quadro clinico è prontamente migliorato e, seppure lentamente, sta migliorando anche quello laboratoristico a seguito di somministrazione di tiamazolo (20 mg/die) e prednisone (8 mg/die). All'ultimo controllo, infatti, risposta del TSH (0.012 μ U/ml) e riduzione dei valori di FT4 (3.13 ng/dl) e di FT3 (2.49 pg/ml).

Il paziente è stato dimesso con diagnosi di "ipertiroidismo indotto da amiodarone (AIT) di tipo II in portatore di cardiomiopia dilatativa idiopatica, defibrillatore impiantabile e recente impianto di pacemaker biventricolare" con indicazione a follow-up per monitorare eventuali complicanze della terapia antitiroidea e per seguire a distanza il quadro clinico, in previsione di eventuale comparsa di ipotiroidismo (componente distruttiva) e/o di indicazione ad ablazione tiroidea in caso di necessità di mantenere la terapia con amiodarone.

Discussione

Farmacologia. L'amiodarone è un derivato benzofuranico e il 37% del suo peso è costituito da iodio¹⁰. In una capsula di amiodarone da 200 mg sono contenuti circa 75 mg di iodio. Il 10% di questo (7 mg) viene reso disponibile ogni giorno dal metabolismo della molecola, fornendo, in questo modo, un eccesso di 50 volte dell'assunzione giornaliera di iodio¹⁰⁻¹². Inoltre, l'amiodarone, per la sua lipofilia, si distribuisce in diversi tessuti (tessuto adiposo, fegato, polmone, reni, cuore, muscolo scheletrico, tiroide e cervello), dai quali viene poi lentamente rilasciato^{12,13}. Oltretutto, il farmaco ed i suoi metaboliti (desetil-amiodarone) rimangono disponibili per un lungo periodo, essendo l'emivita di eliminazione di 52.6 \pm 23.7 giorni per l'amiodarone e 61 \pm 31.2 giorni per il desetil-amiodarone¹³.

Effetti degli ormoni tiroidei sulla contrattilità miocardica e sull'emodinamica. La triiodotironina (T3), forma cellulare attiva di ormone tiroideo, ha numerosi effetti sul sistema cardiovascolare, con molteplici meccanismi fisiopatologici¹⁴. Infatti la T3 aumenta il consumo di ossigeno e di substrati dei tessuti, attraverso l'aumento della termogenesi^{15,16}; riduce le resistenze sistemiche attraverso un effetto vasodilatatore diretto sulle arteriole di resistenza del circolo periferico¹⁷; in tale modo aumenta anche il volume ematico circolante¹⁸ grazie alla riduzione del volume effettivo di riempimento arterioso, che attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone¹⁹ che, a sua volta, stimola un aumento del riassorbimento renale di sodio che porta ad aumento del volume plasmatico; vi è anche aumento di secrezione di eritropoietina¹⁴; ha inoltre un effetto diretto sul muscolo cardiaco, di cui aumenta inotropismo e cronotropismo¹⁴. Attraverso questi meccanismi, diretti ed indiretti, il risultato finale è quello di un'aumentata gittata cardiaca¹⁴.

Effetti dell'amiodarone sulla tiroide. L'amiodarone, attraverso molteplici meccanismi patogenetici, esplica i suoi effetti sulla tiroide. I meccanismi alla base di questi ultimi sono solo parzialmente noti, ma almeno quattro meccanismi differenti sono stati individuati: quello enzimatico, quello citotossico, quello autoimmunitario e quello recettoriale¹⁰ (Tab. II).

Nell'uomo, la conversione di T4 in T3 e di T2 in rT3 è catalizzata dall'enzima 5'-desiodasi. Esistono due tipi di questo enzima, il tipo I nei tessuti periferici ed il tipo II a livello ipofisario¹⁰. Per il suo effetto enzimatico, l'amiodarone inibisce l'attività della 5'-desiodasi, soprattutto a livello epatico^{20,21}. Questa inibizione persiste per diversi mesi dalla sospensione del farmaco^{8,9}. Vi è anche inibizione dell'ingresso degli ormoni tiroidei nei tessuti periferici¹⁰. Entrambi questi meccanismi contribuiscono all'aumentata concentrazione sierica di T4 (spesso ai limiti alti della normalità o leggermente superiori) ed alla ridotta concentrazione sierica di T3

Tabella II. Effetti dell'amiodarone sulla tiroide.

| Meccanismo | Azione | Effetto |
|-----------------|---|--|
| Enzimatico | Inibizione 5'-deiodasi Inibizione captazione tissutale degli ormoni tiroidei | Aumentata concentrazione sierica T4 Ridotta concentrazione sierica T3 Aumentata concentrazione sierica rT3 |
| Citotossico | Diretto di amiodarone e desetil-amiodarone Da eccesso di iodio | Citonecrosi |
| Autoimmunitario | | Aumento sottopopolazioni linfocitarie Precipitazione pregressa autoimmunità |
| Recettoriale | Riduzione recettori per le catecolamine Riduzione effetto T3 sui recettori β | Condizione tissutale "simil-ipotiroidica" |

(spesso ai limiti bassi della normalità) che si osserva nei soggetti eutiroidei in terapia cronica con amiodarone⁷⁻¹⁰. In genere è molto più evidente l'aumento della concentrazione sierica di rT3^{22,23}.

Sono anche descritte modificazioni dose- e tempo-dipendenti nella concentrazione sierica di TSH^{7,10,24}. In genere il TSH è nei limiti di norma per somministrazione di 200-400 mg/die di farmaco, anche se spesso vi è un'aumentata risposta allo stimolo con ormone ipotalamico²⁵. Con dosaggi più elevati, invece, si assiste ad un aumento del TSH, probabilmente dovuto alle variazioni delle concentrazioni degli ormoni tiroidei²⁶. È stato anche postulato che l'effetto sul TSH sia di tipo diretto, attraverso lo stimolo della secrezione e della sintesi a livello ipofisario, grazie all'inibizione della 5'-desiodasi tipo II, deputata alla conversione di T4 in T3 nell'ipofisi^{10,12}.

Per tale motivo, i valori di riferimento nei pazienti eutiroidei in terapia con amiodarone sono diversi rispetto ai pazienti non trattati²⁷.

L'amiodarone possiede anche un effetto citotossico diretto sulla tiroide, potenziato dall'eccesso di iodio rilasciato dal farmaco¹⁰. Il desetil-amiodarone è anche più citotossico per le cellule tiroidee e la sua concentrazione intraghiandola è più elevata di quella dell'amiodarone¹³.

Lo iodio può indurre autoimmunità tiroidea nell'uomo e negli animali²⁸, ma non è stato confermato un aumento dell'autoimmunità in corso di terapia con amiodarone²⁹. La maggior parte degli studi, infatti, ha indicato che è improbabile che autoanticorpi antitiroidei compaiano in soggetti con test negativi prima dell'inizio del trattamento¹⁰. L'amiodarone, però, aumenta alcune sottopopolazioni linfocitarie, così in individui suscettibili, il farmaco potrebbe precipitare od esacerbare una preesistente autoimmunità organo-specifica³⁰. Questo dato sembra, comunque, più importante nella patogenesi dell'ipotiroidismo indotto da amiodarone¹⁰.

Per il suo effetto sui vari tipi di recettore, la terapia cronica con amiodarone causa, a livello tissutale, una condizione "simil-ipotiroidica"¹⁰. Ciò è dovuto ad una riduzione nel numero dei recettori per le catecolamine e ad una riduzione dell'effetto della T3 sui recettori β .

Sono descritti anche effetti di ridotta trascrizione dei geni dipendenti dalla T3³¹. Inoltre sembra esserci una down-regulation di alcuni sottotipi di recettore per gli ormoni tiroidei nei tessuti periferici^{10,32}.

Disfunzione tiroidea da amiodarone. Sebbene la maggior parte dei pazienti che assumono amiodarone rimangano eutiroidei, alcuni possono sviluppare disfunzione tiroidea¹⁰⁻¹².

I vari studi pubblicati riportano un'incidenza di AIT dall'1 al 23% e di ipotiroidismo indotto da amiodarone dall'1 al 32%, per cui l'incidenza complessiva di disfunzione tiroidea da amiodarone sembra essere tra 2 e 24%, più frequentemente nel range di 14-18%^{7,10-12}.

Inoltre, la valutazione di una serie di pazienti adulti con cardiopatia congenita ha rilevato una prevalenza di disfunzione tiroidea nel 36%³³. In questi i fattori di rischio per lo sviluppo di disfunzione tiroidea erano: sesso femminile, cardiopatia cianogena complessa, pregresso intervento tipo Fontan e posologia di amiodarone > 200 mg/die³³.

L'AIT sembra più frequente nelle aree a bassa assunzione di iodio, come l'Italia, mentre l'ipotiroidismo in quelle ad apporto sufficiente (USA, UK)^{10,12,28,34}.

Iperitroidismo indotto da amiodarone. L'AIT può svilupparsi all'inizio del trattamento o dopo molti anni^{10,12,29}. In un vecchio studio, la durata media di trattamento prima dello sviluppo di AIT è stata di circa 3 anni²⁹. Inoltre, a causa del deposito tissutale dell'amiodarone e dei suoi metaboliti, AIT può svilupparsi anche molti mesi dopo la sospensione del trattamento¹⁰. Lo sviluppo di AIT non sembra correlato alla dose giornaliera né a quella cumulativa di farmaco¹⁰ e non ci sono criteri di prevedibilità²⁹, anche se è stato suggerito che la mancata risposta del TSH all'infusione di ormone ipotalamico possa rappresentare un fattore di rischio²⁸. Esiste una predominanza relativa di AIT tra i maschi, con un rapporto M:F 3:1^{35,36}.

Ai fini prognostici e terapeutici, sono stati distinti due sottotipi di AIT³⁷ (Tab. III). Questi riflettono anche un differente meccanismo patogenetico, per quanto non ancora del tutto spiegato^{10,37}.

Tabella III. Classificazione dell'ipertiroidismo indotto da amiodarone.

| | Tipo I | Tipo II |
|------------------------------------|--|--|
| Patogenesi | Eccessiva ormono-sintesi indotta dal carico di iodio | Effetto citotossico diretto con eccessiva dismissione di ormoni preformati |
| Gozzo/autoanticorpi | Spesso presenti | Assenti |
| Captazione tiroidea di iodio | Bassa/normale/aumentata | Bassa/soppressa |
| Livelli sierici di interleuchina-6 | Normali/lievemente aumentati | Nettamente aumentati |
| Pattern color Doppler | I-III | 0 |
| Risposta alle tionamidi | Sì | No |
| Risposta al perclorato | Sì | No |
| Risposta ai corticosteroidi | Probabilmente no | Sì |
| Successivo ipotiroidismo | No | Possibile |

La malattia può svilupparsi sia su ghiandola normale che su ghiandola con precedenti anomalie, indipendentemente dall'apporto di iodio della zona in cui si vive^{10,12,23,29,38}. L'autoimmunità umorale sembra giocare un ruolo minimo, o nullo, sullo sviluppo di AIT in pazienti senza disordini tiroidei sottostanti¹⁰, e gli anticorpi antitireoglobulina, antitireoperossidasi e antirecettore del TSH sono stati riscontrati solo in pazienti con AIT e precedenti anomalie tiroidee²⁹.

Nell'AIT tipo I, che si sviluppa in pazienti con anomalie tiroidee sottostanti³⁷, il meccanismo patogenetico postulato è quello di un'eccessiva ormono-sintesi indotta dal carico di iodio^{10,37}. Questo dato è confortato dal riscontro di marcato aumento, in questi pazienti, del contenuto di iodio intratiroideo, che si normalizza al raggiungimento dell'eutiroidismo³⁸. Questo, come detto, è soprattutto vero per quei pazienti con disordine tiroideo sottostante, che risiedono in un'area a moderata deficienza iodica, dove la tiroide sembra non adattarsi all'eccessivo carico di iodio fornito dall'amiodarone¹⁰. In questo sottogruppo di pazienti il valore di interleuchina-6 (che aumenta nei processi distruttivi della tiroide)³⁷ è normale o solo lievemente aumentato, escludendo un coinvolgimento di questo meccanismo nella patogenesi del disordine^{10,37}. In questi pazienti, l'eco color Doppler della tiroide mostra un pattern (I-III) che indica una ghiandola iperfunzionante ed ipervascolarizzata, come si riscontra, per esempio, nell'ipertiroidismo spontaneo^{39,40}.

Nell'AIT tipo II, invece, si suppone che abbia maggiore importanza l'effetto citotossico del farmaco sulla tiroide (l'esame istologico eseguito in questi pazienti ha mostrato danno follicolare severo)⁴¹, con associata dismissione di ormoni preformati dalle cellule danneggiate^{10,37}. Infatti, in genere, questi pazienti non hanno anomalie tiroidee ed i test di autoimmunità tiroidea sono negativi¹⁰. Inoltre, si riscontrano bassi valori di captazione tiroidea di iodio⁴², la concentrazione sierica di interleuchina-6 è spesso molto elevata⁴² e si osserva un pattern 0 (assenza di ipervascolarizzazione) all'eco color Doppler della tiroide, come nelle tiroiditi subacute^{39,40}. Un'ulteriore conferma di ciò viene dall'osservazione che in questi pazienti, la fase tireotossica è talvolta seguita da un modesto ipotiroidismo (fino al 10% dei pazienti)^{42,43}.

I classici sintomi della tireotossicosi possono essere assenti, a causa dell'azione antiadrenergica dell'amiodarone e dell'inibizione della conversione di T4 in T3, il gozzo può esserci o mancare, con o senza dolore della regione tiroidea¹⁰. AIT può essere svelato da un peggioramento della malattia cardiaca sottostante^{10,12,28}. La tireoglobulina sierica è spesso aumentata in corso di AIT, anche se questa non può essere considerata un marker attendibile nei pazienti con gozzo^{10,44}.

Il trattamento dell'AIT è particolarmente difficoltoso^{10,27,45}. L'efficacia della terapia convenzionale con tionamidi è limitata dagli elevati valori di iodio intratiroideo. Il radioiodio non è somministrabile a fini terapeutici dati i valori bassi o soppressi di captazione tiroidea di iodio^{10,27}. La tiroidectomia può essere risolutiva nei pazienti resistenti alla terapia medica o in caso di recidiva, tenendo però in considerazione l'alto rischio operatorio di pazienti cardiopatici ed ipertiroidi^{46,47}. Nonostante questo, non si è riscontrata in letteratura una maggiore incidenza di complicanze peri e postoperatorie, e da alcuni la chirurgia è considerata la terapia di scelta, soprattutto in caso di necessità di mantenere la somministrazione di amiodarone^{46,47}. La plasmferesi si è dimostrata efficace nel rimuovere l'eccesso di ormoni tiroidei, anche se l'effetto è transitorio e spesso è seguita da una riesacerbazione dell'AIT⁴⁸.

L'identificazione dei sottotipi di AIT può garantire una base razionale per la scelta della terapia patogenetica adeguata^{10,12}.

Nell'AIT tipo I, l'obiettivo del trattamento dovrebbe, da una parte, bloccare un'ulteriore organificazione dello iodio e la sintesi degli ormoni tiroidei, dall'altra ridurre l'ingresso di iodio nella tiroide e svuotare i depositi intratiroidei, per potere così aumentare l'efficacia delle tionamidi e permettere una terapia con radioiodio, da eseguire in tempi successivi. Per raggiungere tali scopi, si utilizzano le tionamidi, a dosi più elevate del solito, stante la resistenza a questi farmaci di una tiroide ricca di iodio. In genere si usano 40-60 mg/die di metimazolo o 600-800 mg/die di propiltiouracile^{11,34,35}. Per inibire il reuptake tiroideo di iodio, a volte si associa perclorato di potassio (1000 mg/die). Il limite di questo farmaco è la sua tossicità, in particolare

l'induzione di agranulocitosi e di anemia aplastica, che è descritta, solo a dosi elevate, fino al 16-18% dei pazienti trattati⁴⁹. Per questo motivo, ed anche per gli effetti indesiderati da tiamazolo, è importante eseguire frequenti controlli dell'emocromocitometrico, e sospendere il perchlorato entro 4-6 settimane^{10,49}. In una piccola serie di pazienti, al posto del perchlorato, è stato associato litio carbonato (900-1350 mg/die per 4-6 settimane) al propiltiouracile, con riduzione netta del periodo necessario per il raggiungimento dell'eutiroidismo⁵⁰.

Nell'AIT tipo II, invece, che è una tiroidite distruttiva, le tionamidi sono inefficaci^{10,27}, mentre, grazie al loro effetto antinfiammatorio ed a quello stabilizzante di membrana, i corticosteroidi sono efficaci⁴⁵. Inoltre anche loro, come l'amiodarone, inibiscono l'attività della 5'-desiodasi, limitando i sintomi clinici di ipertiroidismo^{10,45}. Numerosi schemi terapeutici sono stati proposti, tutti con risultati favorevoli anche se è possibile la recidiva di ipertiroidismo alla sospensione, nel qual caso la terapia va ripresa, alle dosi minime efficaci^{10,27,45}. Martino et al.¹⁰ suggeriscono un trattamento di 3 mesi con dosi iniziali di 30-40 mg/die di prednisone, seguiti da una lenta, graduale riduzione del dosaggio, per minimizzare i rischi di recidiva.

Nelle forme miste, in cui la patogenesi sembra coinvolgere entrambi i meccanismi, la triplice terapia può essere efficace^{10,27,37}.

Un altro punto controverso è quello del mantenimento della terapia antiaritmica. Alcuni studi riportano efficacia terapeutica anche non sospendendo l'amiodarone^{51,52}, ma la maggior parte dei dati a disposizione conferma che la sospensione del farmaco è parte integrante della terapia^{10,12,27,37}.

Nei casi in cui non è possibile interrompere l'amiodarone e la terapia medica fallisce, la tiroidectomia rappresenta un'alternativa valida^{46,47}.

Per i pazienti con una storia di AIT nei quali l'amiodarone diventa necessario, dopo che era stato sospeso, bisogna considerare la possibilità di ablazione tiroidea con radioiodio o con tiroidectomia prima di riprendere l'assunzione del farmaco^{10,12,27,51}.

In ultimo, ricordiamo inoltre la necessità di seguire i pazienti con AIT, in particolare quelli tipo II, per la possibile comparsa di ipotiroidismo^{42,43}.

In conclusione, data l'incidenza non trascurabile di AIT in Italia, area iodocarente, è necessario, nei pazienti che devono sottoporsi a terapia cronica con amiodarone, eseguire un prelievo per il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi circolanti, del TSH, e degli anticorpi antitireoglobulina e antitireoperossidasi, ed un'ecografia tiroidea. Inoltre i pazienti in terapia con amiodarone devono essere seguiti nel tempo, mediante dosaggio di FT3, FT4 e TSH ed attento esame clinico della tiroide ogni 6 mesi, o prima se dovessero presentarsi sintomi riferibili ad ipo o ipertiroidismo, o in caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di refrattarietà alla terapia.

Riassunto

Presentiamo un caso di ipertiroidismo indotto da amiodarone, con un'ampia revisione della letteratura. L'amiodarone è un farmaco largamente utilizzato in medicina cardiovascolare. Dato il suo elevato contenuto di iodio, l'amiodarone può determinare alterazioni dei test di funzione tiroidea non necessariamente in tutti i pazienti in trattamento cronico. Nel 14-18% dei pazienti trattati si osserva, inoltre, una disfunzione tiroidea conclamata (iper o ipotiroidismo). Nel presente lavoro, prendiamo in esame solo l'ipertiroidismo, di cui esistono due tipi: il tipo I è dovuto ad un'eccessiva sintesi ormonale indotta dal carico di iodio in una ghiandola tiroidea con anomalie preesistenti; il tipo II è dovuto ad una tiroidite distruttiva, per l'effetto citotossico dell'amiodarone. Esistono anche forme miste. La terapia è diversa nelle due forme. Nel tipo I ha ottenuto buoni risultati la somministrazione simultanea di tionamidi e potassio perchlorato, mentre nel tipo II i glucocorticoidi sono la terapia di scelta. In considerazione del persistente carico di iodio, la captazione tiroidea del radioiodio è pressoché assente e di conseguenza la radioablazione non è possibile. Il trattamento chirurgico può essere eseguito nei casi resistenti alla terapia medica.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Tiroide.

Bibliografia

1. Reiffel JA, Estes NA III, Waldo AL, Prystowsky EN, DiBianco R. A consensus report on antiarrhythmic drug use. *Clin Cardiol* 1994; 17: 103-16.
2. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-8.
3. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-62.
4. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1785-91.
5. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
6. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
7. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
8. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In: Weetman AP, Grossman A, eds. *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Berlin: Springer-Verlag, 1997: 225-87.
9. Iudica-Souza C, Burch HB. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *The Endocrinologist* 1999; 9: 216-27.
10. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-54.

11. Hanna FWF, Lazarus JH, Scanlon MF. Controversial aspects of thyroid disease. *BMJ* 1999; 319: 894-9.
12. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3-8.
13. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106: 843-7.
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
15. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-30.
16. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-41.
17. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-12.
18. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 596-604.
19. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-6.
20. Sogol PP, Hershman JM, Rees AW, Dillman WH. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic 5'-deiodinase. *Endocrinology* 1983; 113: 1464-9.
21. Hershman JM, Nademanee K, Sugawara M, et al. Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111: 193-9.
22. Amico JA, Richardson V, Alpert B, Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1984; 144: 487-90.
23. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 981-6.
24. Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 588-95.
25. Staubli M, Studer H. Amiodarone-treated patients with suppressed TSH test are at risk of thyrotoxicosis. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 168-75.
26. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyper-thyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997-1001.
27. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121-7.
28. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 227-37.
29. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-11.
30. Rabinow SL, Larsen PR, Antman EM, et al. Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease. Increase in a new monoclonal antibody-defined T cell subset. *Am J Med* 1986; 81: 53-7.
31. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Amiodarone decreases gene expression of low-density lipoprotein receptor at both the mRNA and the protein level. *Metabolism* 1998; 47: 1052-7.
32. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of T3 at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 59-64.
33. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated thyroid dysfunction. Risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation* 1999; 100: 149-54.
34. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28-34.
35. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175-83.
36. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone-induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1548-54.
37. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423-7.
38. Fragu P, Schlumberger M, Davy JM, Slama M, Berdeaux A. Effects of amiodarone therapy on thyroid iodine content as measured by X-ray fluorescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 762-9.
39. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541-5.
40. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Color flow Doppler sonography of the thyroid. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publisher, 2000: 215-38.
41. Smyrk TC, Goellner JR, Brennan MD, Carney JA. Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 197-204.
42. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine up-take. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 169-86.
43. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993; 153: 886-92.
44. Weissel M. Suppression of thyroglobulin secretion in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 53-5.
45. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930-3.
46. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W, Esselstyn CB. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery* 1993; 114: 1114-9.
47. Farwell AP, Abend SL, Huang SKS, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263: 1526-8.
48. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 365-8.
49. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 201-7.
50. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-8.
51. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275-7.
52. Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J* 1994; 72: 266-8.