

FARMACOTERAPIA DELLA MALATTIA DI GRAVES

INTRODUZIONE

La terapia farmacologica dell'ipertiroidismo si è dimostrata efficace fin dalla sua introduzione più di mezzo secolo fa; la maggioranza degli endocrinologi sia europei che americani considera oggi i farmaci tireostatici la terapia iniziale della malattia di Graves nella gran parte dei casi.

LA FARMACOLOGIA

I farmaci tireostatici hanno una struttura molecolare relativamente semplice che comprende un gruppo sulfidrilico legato ad una catena tioureica: introdotti nella pratica clinica sessanta anni fa, rimangono sorprendentemente in uso senza modifiche fino ad oggi. Il metimazolo (MMZ) è in uso in tutto il mondo mentre il suo analogo carbimazolo (CMZ) è limitato alla Gran Bretagna e Commonwealth. Il propiltiouracile (PTU) era disponibile in Italia fino ad alcuni decenni fa, quando la sua distribuzione è stata interrotta per motivi commerciali. Lo scorso anno, su sollecitazione della SIE, l'AIFA ha autorizzato l'importazione e distribuzione a strutture sanitarie locali e ospedaliere previa compilazione di un apposito modulo (disponibile su: http://www.associazionemediciendocrinologi.it/pdf/sezionenormativolegislativa_pdf_101.pdf).

I farmaci tireostatici vengono attivamente concentrati nei tireociti e inibiscono la iodazione perossidasi-dipendente della tiroxina legata alla tireoglobulina.

In aggiunta all'effetto primario, è stata evidenziata una azione immunomodulante (riduzione degli anticorpi anti-recettore TSH, dei recettori per le interleuchine, dei linfociti T helper, ecc.) non interamente spiegabile con il miglioramento dell'ipertiroidismo (che è invece alla base, ad esempio, della riduzione dei TRAb indotta da perclorato). Il PTU inoltre inibisce direttamente la conversione periferica della T4 a T3, caratteristica vantaggiosa in alcune situazioni cliniche.

LA FARMACOLOGIA CLINICA

I tireostatici vengono assorbiti rapidamente per os con un picco ematico raggiunto a 1-2 ore; il metimazolo rimane libero nel plasma, mentre il PTU è legato all'albumina per l'80-90%. L'effetto farmacologico di una dose persiste per almeno 12 ore con il PTU e più di 24 ore con il MMZ; il primo viene quindi somministrato tipicamente due o tre volte al giorno, mentre il secondo può essere impiegato in monodose giornaliera. Non sono necessarie variazioni di dosaggio in età pediatrica e geriatrica né in caso di epatopatia o nefropatia.

L'USO TERAPEUTICO

Il costo per un mese di terapia a dosaggio pieno (30 mg) è di € 8.64 per il MMZ (\$ 62 in USA), mentre un dosaggio equivalente di PTU costa \$ 400 in USA e € 72 in Italia (approvvigionamento da farmacie tedesche su Internet). Il costo tramite richiesta AIFA è di soli € 3.00.

I tireostatici sono usati in tre scenari terapeutici:

1. Terapia primaria della Malattia di Graves in attesa di una possibile remissione spontanea
2. Terapia temporanea della Malattia di Graves in preparazione alla terapia definitiva (radiometabolica o chirurgica) o durante la gravidanza o in età pediatrica.
3. Terapia primaria della Malattia di Graves a lungo termine per rifiuto di altre modalità terapeutiche
4. Terapia coadiuvante nella tempesta tiroidea.

In generale questi farmaci non sono considerati di prima scelta nella terapia del gozzo tossico multinodulare o dell'adenoma tossico, in cui le possibilità di remissione spontanea sono minime e una terapia definitiva (chirurgica o radiometabolica) è di solito preferibile.

La scelta terapeutica va discussa con il paziente considerandone vantaggi e svantaggi; in generale comunque >90% dei pazienti si dichiara soddisfatto con ciascuna delle tre modalità terapeutiche disponibili (farmacologica, chirurgica e radiometabolica). In termini economici la terapia farmacologica sembra la più economica se si considerano i primi anni di terapia.

CONSIDERAZIONI PRATICHE

INIZIARE LA TERAPIA...

La dose iniziale del MMZ è di solito tra i 15 e i 30 mg al giorno, somministrabili in dose singola, mentre per il PTU vengono in genere impiegati 300 mg, suddivisi in tre somministrazioni giornaliere. Sembra infatti che il tradizionale rapporto posologico 1:10 tra MMZ e PTU sia sottostimato (la potenza del PTU è meno di dieci volte quella del MMZ). In uno studio randomizzato, 10 mg al giorno di MMZ per sei settimane controllavano l'85% dei pazienti, e quadruplicando la dose (40 mg) si controllava un ulteriore 7%.

Uno studio giapponese aveva rilevato una risposta più pronta con MMZ 10 mg TID (5.8 settimane in media per raggiungere l'eutiroidismo) rispetto al PTU 100 mg TID (16.8 settimane).

Molti autori raccomandano di iniziare il MMZ con 10 -15 mg al giorno nel caso di ipertiroidismo lieve con ghiandola relativamente piccola, e con 30-40 mg nel caso di ipertiroidismo grave e/o gozzo voluminoso. L'effetto terapeutico va comunque

attentamente monitorizzato, in quanto una dose iniziale eccessiva o insufficiente rappresenta un'evenienza non rara.

Il controllo degli ormoni tiroidei dovrebbe essere ripetuto fino a normalizzazione ogni 4-6 settimane, e in seguito ad intervalli più lunghi (ad esempio ogni 2-3 mesi ed eventualmente anche ogni 4-6).

Una volta raggiunta la normalizzazione del profilo ormonale, la dose dei tireostatici viene progressivamente ridotta (fino a 10, 5 o anche 2.5 mg di MMZ al giorno) per mantenere lo stato eutiroideo nel tempo. Nei primi mesi la persistenza di un TSH soppresso non indica necessariamente un sottodosaggio di tireostatici se fT3 e fT4 sono entro i limiti della norma. Al contrario, un aumento anche isolato dei livelli dell' fT3 indica la necessità di incrementare la dose del tireostatico.

L'uso di una dose iniziale più alta di tireostatici non sembra migliorare le possibilità di remissione dell'ipertiroidismo.

...IN ATTESA DELLA REMISSIONE

Non esiste purtroppo un algoritmo capace di identificare con ragionevole accuratezza quali pazienti andranno in remissione e sarebbero quindi i candidati ideali ad una farmacoterapia limitata nel tempo. La frequenza di remissioni è stata riportata tra il 15% e l'80%, ma in genere è compresa tra il 20% e il 30%.

Ipertiroidismo severo, gozzo di grandi dimensioni, aumento sproporzionato del fT3 rispetto al fT4 e un'alta concentrazione di anticorpi anti recettore TSH sono tutti elementi frequenti nei pazienti che non vanno incontro a remissione, ma altri parametri sono più controversi (età, sesso, durata della malattia, fumo) e uno studio prospettico non è riuscito ad individuare parametri certi predittivi di guarigione ad un anno.

Molti tentativi di migliorare la frequenza di remissione della Malattia di Graves variando il protocollo farmacoterapeutico (dose, durata, co-somministrazione di tiroxina) non hanno avuto successo, e i risultati dei rari lavori che apparivano promettenti non sono stati mai duplicati.

E' prassi comune somministrare tireostatici per 12-18 mesi, e una recente revisione evidence-based della letteratura confermava questa impostazione. Superato questo periodo di trattamento, la frequenza di remissioni si riduce notevolmente e continuare la farmacoterapia ha senso solo se il paziente rifiuta una terapia definitiva.

A questo proposito vanno sottolineati alcuni punti circa i pericoli delle terapie definitive per poter fornire ai pazienti la possibilità di una scelta veramente informata.

1. Il rischio di ipotiroidismo dopo terapia ablativa è alto, ma la terapia sostitutiva è molto più semplice e, se ben eseguita, priva di effetti sfavorevoli ; d'altra parte, nella storia naturale del Morbo di Graves una evoluzione in ipotiroidismo spontaneo è comunque relativamente frequente alcune decadi dopo l'inizio della malattia.

2. Il rischio di induzione di neoplasie o leucemie da parte delle radiazioni impiegate nella terapia radiometabolica è pressochè nullo, sia su base teorica sia su base osservazionale, anche se riferito all'età pediatrica. Il gruppo CTTFSG non ha riscontrato aumento della mortalità da neoplasia in 35.000 pazienti trattati con radioiodio e seguiti in media per 31 anni, né sono stati osservati eccesso di tumori, leucemie o embriopatie dopo 36 anni di osservazione in 100 pazienti trattati con I131 per Morbo di Graves insorto in età giovanile (6-19 anni). Solo un recentissimo lavoro finlandese ha osservato un'incidenza più elevata di tumori maligni in pazienti trattati con radioiodio; è da notare che l'aumento si verificava solo dopo 10 anni e, in termini assoluti, era estremamente modesto (il numero di pazienti da trattare per indurre un caso di malignità era di 418). Tale dato andrà verificato da ulteriori indagini condotte su altre popolazioni.
3. Il rischio di complicazioni chirurgiche (ipoparatiroidismo, danno ricorrentiale) è basso ma non è nullo ed è strettamente legato all'abilità del chirurgo e al numero di interventi da lui eseguiti.

...E SOSPENDERE LA TERAPIA

Di regola negli adulti si consiglia di sospendere la terapia dopo 12-18 mesi, in considerazione del fatto che nella maggioranza dei casi la remissione spontanea della malattia si verifica in quel periodo. La ricaduta dopo sospensione rimane un rischio vita natural durante: si osserva più di frequente nei primi 3-6 mesi dopo la sospensione, diventa più rara dopo 1-2 anni ma può verificarsi anche dopo molti anni. La frequenza di ricadute è di circa il 50-60%, raggiunge il 75% dopo una gravidanza ed è più alta nei casi in cui il TSH rimane persistentemente soppresso sotto terapia

Se si decide di usare la terapia radiometabolica in caso di ricaduta, va ricordato che il precedente uso di PTU rende necessario un dosaggio più alto di radioiodio per ottenere una percentuale di successi equivalente a quella nei soggetti non trattati.

ATTENZIONE: EFFETTI COLLATERALI E TOSSICITA'

Possono essere distinti in minori e maggiori: alcuni effetti sono specifici per PTU o MMZ e, in generale, la frequenza è correlata alla dose per il MMZ ma non per il PTU.

Gli effetti minori sono rappresentati da reazioni cutanee (orticaria, reazioni maculari) e sintomi gastrointestinali: si osservano in circa il 5% dei pazienti trattati con entrambi i farmaci. Le reazioni cutanee possono essere corrette con un antistaminico. Passare da un farmaco all'altro è possibile ma una cross - reattività è stata descritta nel 50% dei casi. Scialoadenite e alterazioni del gusto sono state descritte raramente, e solo con il MMZ. Artralgie possono verificarsi come effetto minore nell'1-5% dei casi, ma obbligano ad una sospensione della terapia potendo

progredire verso una sindrome poliartralgica più grave.

La tossicità più pericolosa è rappresentata dall'agranulocitosi (neutrofili <500/ml), osservata in ampie casistiche con una frequenza dello 0.35% per il MMZ e dello 0.37% per il PTU. L'agranulocitosi deve essere distinta dalla modesta granulocitopenia che si osserva nel corso della stessa Malattia di Graves e in alcuni pazienti di origine africana (neutrofili <1500/ml). Per questo un emocromo con formula andrebbe sempre ordinato prima di iniziare una terapia tireostatica.

L'agranulocitosi si sviluppa quasi sempre nei primi tre mesi, ma sono stati riportati casi insorti fino ad un anno e oltre dopo l'inizio della terapia e casi avvenuti dopo un primo ciclo di trattamento non complicato. Il meccanismo è di tipo autoimmune, e la progressione è a volte molto rapida, tale da rendere di dubbia utilità il monitoraggio dell'emocromo in corso di terapia. Tuttavia, in uno studio giapponese, si riuscivano ad identificare il 78% dei casi in fase ancora asintomatica controllando l'emocromo ogni due settimane nei primi due mesi.

I segnali di pericolo sono rappresentati da faringotonsillite con febbre, gengivite o febbre con brividi e prostrazione indicativi di sepsi. Se l'emocromo mostra granulociti inferiori a 1000 il tireostatico va immediatamente sospeso. In caso di agranulocitosi il paziente va trattato con copertura antibiotica ad ampio spettro (che comprenda attività anti-pseudomonas, l'agente etiologico isolato più di frequente). Il miglioramento è più rapido e la degenza è più breve se al paziente viene somministrato G-CSF. Data la cross - reattività, in caso di agranulocitosi non può essere tentata terapia con altro tireostatico.

Un secondo grave effetto collaterale dei tireostatici è rappresentato dall'epatotossicità, con un rischio che differisce tra i due farmaci. Il PTU provoca nello 0.1-0.2% dei casi una epatite di tipo allergico con notevole aumento delle transaminasi e riscontro di necrosi di vario grado alla biopsia. La mortalità, probabilmente sovrastimata, può arrivare al 25-50% e può essere necessario trapianto del fegato. Si deve notare, tuttavia, che a volte la malattia di Graves non trattata presenta un aumento asintomatico delle transaminasi, e che nel 30% dei pazienti trattati con PTU le transaminasi inizialmente normali possono transitoriamente aumentare fino a sei volte la norma. Il MMZ può invece causare solo raramente una epatite colestatica, seguita da lenta risoluzione alla sospensione del farmaco.

La terza reazione tossica potenzialmente grave dei tireostatici è la vasculite, descritta più frequentemente con il PTU. In alcuni pazienti si osserva un lupus farmacoindotto, in altri (soprattutto asiatici) una vasculite ANCA- positiva. È stato però notato che la prevalenza di ANCA è del 5% nei soggetti sani, del 4% nel morbo di Graves, del 33% nei pazienti trattati con PTU, del 16% nei soggetti trattati con carbimazolo e del 30% nei pazienti già trattati in passato con tireostatici. La vasculite si manifesta con insufficienza renale acuta, artrite, ulcere cutanee, sinusite, emottisi. Spesso si risolve con la sospensione del tireostatico, ma a volte necessita di terapia con cytoxan e corticosteroidi ad alte dosi.

USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

La tireotossicosi è piuttosto rara in gravidanza, riscontrandosi solo in un caso su 1000-2000, ma il suo appropriato trattamento è importante in quanto la malattia è associata a complicazioni a carico sia della gravidanza che del feto. Data la rarità della condizione e gli aspetti bioetici implicati, non sono mai stati condotti studi prospettici sulla terapia delle gestanti. Nel Nord America è stato preferito il PTU, data la convinzione di una sua inabilità ad attraversare la placenta, anche se questa supposizione non ha provate basi scientifiche. Una recentissima revisione della letteratura (1966-2007) non ha rilevato evidenza di differenza di transfer placentare tra PTU e MMZ nè presenza di una chiara relazione causale tra MMZ e anomalie congenite o ipotiroidismo fetale. Gli autori concludevano che il farmaco di prima scelta in gravidanza rimane il PTU per le possibili associazioni tra MMZ e aplasia cutis, atresia esofagea e coanale fetali; in caso di intolleranza, allergia o inefficacia del PTU, il MMZ dovrebbe essere comunque considerato una valida alternativa terapeutica.

L'aplasia cutis di regola è limitata ad aree di diametro inferiore a 3 cm del cuoio capelluto ed occorre spontaneamente in una gravidanza su 2000. In una serie pubblicata nel 2001 le atresie si sono riscontrate in 2 casi su 241 esposti a MMZ (con un sensibile incremento rispetto alla frequenza spontanea di 1 caso su 2500 neonati).

Una volta normalizzati gli ormoni tiroidei, la dose di tireostatico deve essere ridotta alla minima efficace per ridurre il rischio di ipotiroidismo fetale. Se l'FT4 materno viene mantenuto ai limiti alti della norma o appena al di sopra di essi, il rischio di ipotiroidismo fetale è minimo, e comunque così lieve da non avere conseguenze sullo sviluppo psicofisico del prodotto del concepimento. Spesso la terapia può essere marcatamente ridotta o addirittura interrotta al terzo trimestre di gravidanza.

Nell'allattamento sia il PTU che il MMZ sono considerati sicuri, anche se si rinvencono in basse concentrazioni nel latte. Non sono state descritte complicazioni nei neonati allattati in corso di terapia tireostatica.

USO IN ETA' PEDIATRICA

La terapia ottimale della tireotossicosi in età pediatrica è ancora materia di dibattito ma la maggioranza dei giovani pazienti con Morbo di Graves rispondono bene ai tireostatici (percentuale di successo pari all'87-100%) Il dosaggio indicativo è di 0.5-1 mg / Kg per il MMZ e 5-10 mg / Kg per il PTU.

La remissione della malattia (definita come eutiroidismo mantenuto per almeno sei mesi dopo sospensione di terapia) è stata osservata in varie serie tra il 25% e il 65%.

Recidive dell'ipertiroidismo sono state descritte nel 3-47% dei casi, con possibili fattori predittivi rappresentati dalla mancata riduzione del gozzo e dalla persistenza di TRAb dopo sospensione della terapia.

Un gruppo spagnolo ha riportato di recente una frequenza di remissione a lungo termine del 40% con un protocollo di terapia farmacologica a basso dosaggio per 5 anni. È da notare che il numero di pazienti era molto limitato (20 soggetti) e che non vi erano remissioni nei pazienti che necessitavano di terapia ad alte dosi.

LA VERA EMERGENZA: TERAPIA DELLA TEMPESTA TIROIDEA

Entrambi i farmaci disponibili possono essere usati nella terapia multifarmacologica della tempesta tiroidea, con un vantaggio teorico per il PTU rappresentato dall'inibizione della conversione T4-T3 ma con svantaggio pratico di un'emivita più breve. Mancano studi comparativi per l'estrema rarità della condizione.

Devono essere usati alti dosaggi, da 60 a 120 mg per il MMZ e da 600 a 1200 mg per il PTU in somministrazioni frazionate (20 mg/200 mg ogni 4 ore rispettivamente).

In caso di impossibilità di somministrazione orale o per sondino nasogastrico, può essere utilizzata la somministrazione endovenosa (MMZ) o rettale (MMZ e PTU).

Le terapie aggiuntive concomitanti comprendono:

1. Lo ioduro di K per os o tubo NG o endovena un'ora dopo il PTU (5 gtt ogni 6 ore) o la soluzione di Lugol (8 gtt ogni 6 ore): lo iodio inibisce il rilascio degli ormoni tiroidei con azione immediata anche se temporanea.
2. Il Litio (300 mg ogni 6 ore): come seconda scelta in pazienti allergici allo iodio.
3. L'Ipodato di sodio (Oragrafin®) 1-3 g al giorno per os: causa inibizione del rilascio degli ormoni tiroidei e inibizione della conversione periferica T4-T3; va somministrato almeno un'ora dopo i tireostatici.
4. Il propranololo 60-80 mg per os (o tubo NG) ogni 4 ore, con blocco degli effetti periferici degli ormoni tiroidei.
5. I corticosteroidi (idrocortisone: 300 mg seguiti da 100 mg ogni 8 ore endovena), con inibizione della conversione periferica T4-T3
6. La plasmateresi
7. La terapia sistemica antipiretica (paracetamolo [e non aspirina che potrebbe aumentare la frazione libera degli ormoni], raffreddamento cutaneo con impacchi e spugnature)
8. La terapia con glucosata e polielettrolitica per infusione parenterale (3-5 L / 24 ore).

CONCLUDENDO

La farmacoterapia dell'ipertiroidismo è generalmente efficace e relativamente semplice. La variabilità di risposta individuale, la possibilità anche se rara di gravi effetti collaterali e la necessità di scelte mirate rispetto ad altre modalità terapeutiche rende comunque necessaria una conoscenza approfondita dei farmaci e della loro gestione da parte dello specialista. E' frequente la necessità di un trattamento ablativo per il controllo definitivo della malattia.

TABELLA 1

	Propiltiouracile	Metimazolo
Dosi giornaliere	2-3	1
Tempo di risposta	Lento	Rapido
Effetto sulla risposta a I ¹³¹	Meno efficace	Invariata
Effetti collaterali minori	Orticaria, Rash maculare (5%) Artralgie (1-5%) Sintomi gastrointestinali (5%)	Orticaria, Rash maculare (5%) Artralgie (1-5%) Sintomi gastrointestinali (5%) Sialodenite (rara) Alterazione di gusto e olfatto (rara)
Effetti collaterali gravi	Poliartrite (1-2%) Vasculite ANCA+ (rara) Agranulocitosi (0.1 -0.5%) Epatite (0.1-1%) Ipoprotrombinemia	Poliartrite (1-2%) Vasculite ANCA+ (molto rara) Agranulocitosi (0.1 -0.5%) Colestasi (rara) Ipoglicemia (rara in asiatici)
Rischi in gravidanza	Ipotiroidismo fetale Atresia coane (dubbio)	Ipotiroidismo fetale Aplasia cutis (dubbio) Atresia coane o esofagea (dubbio)
Escrezione nel latte materno	Minima	Minima (maggiore del PTU)

Bibliografia Essenziale

- 1) David S. Cooper. Antithyroid Drugs. N Engl J Med 2005; 352:905-17.
(un'ottima ed estesa revisione sui farmaci tireostatici con 132 voci bibliografiche fino al 2004)
- 2) Stephen LaFranchi. Hyperthyroidism in childhood and adolescents. UpToDate 2007. www. utdol.com
- 3) Douglas S Ross. Thionamides in the treatment of Graves' disease. UpToDdate 2007.
- 4) Douglas S Ross. Pharmacology and toxicity of thionamides. UpToDate 2007
- 5) Douglas S Ross. Treatment of thyroid storm UpToDate 2007
- 6) Chattaway JM, Klepser TB. PTU vs MMZ in the treatment of Graves' disease during pregnancy. Ann Pharmacother. 2007; 41:1018-1022.
- 7) Yamada T, Komiya I, Miyahara Y et al. Effects of MMZ treatment for 2 years on circulating IL-4, IgE and TsAb in patients with hyperthyroid Graves' disease. Endocr J 2006; 53:783-788.15)
Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R. Relationship between circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005; 294: 91-96