

IPERTIROIDISMO e TIREOTOSSICOSI

www.fisiokinesiterapia.biz

LEZIONI ENDOCRINOLOGIA

- Gli stati di iperfunzione tiroidea
- Gli stati di ipofunzione tiroidea
- Patologie neuroendocrine
- Ipogonadismi maschili
- Patologie gonadiche e iperandrogenismi femminili
- Patologie da ipofunzione dell'asse HPA
- Le masse incidentali del surrene

DEFINIZIONE

TIREOSSICOSI:

Quadro clinico caratterizzato da aumentata esposizione degli organi bersaglio all'azione ormoni tiroidei (effetto tossico). Essa può essere indipendente da un'aumentata secrezione ormonale della tiroide.

IPERTIROIDISMO:

Condizione caratterizzata da un aumento dell'attività secretoria della tiroide di iodotironine associato o no a tireotossicosi (espressione dell'azione tossica delle iodotironine a livello tissutale) Le concentrazioni circolanti delle iodotironine possono essere aumentate o normali

Epidemiologia del M di Basedow e dell'Oftalmopatia Basedowiana (OB)

- UK: 400.000 persone (pop. generale 59 mil.)
 - Prevalenza della M. Basedow 1.85%
 - Prevalenza dell'OB nel M. di Basedow, 37.5%
- Prevalenza in Italia simile ?

Epidemiologia delle patologie da iperfunzione tiroidea

Ipertiroidismo conclamato:

0.1-0.2 % della
popolazione generale

Il 60-80% dei pz ipertiroidi ha il
Morbo di Basedow

Incidenza/anno (donne): 0.5/1000

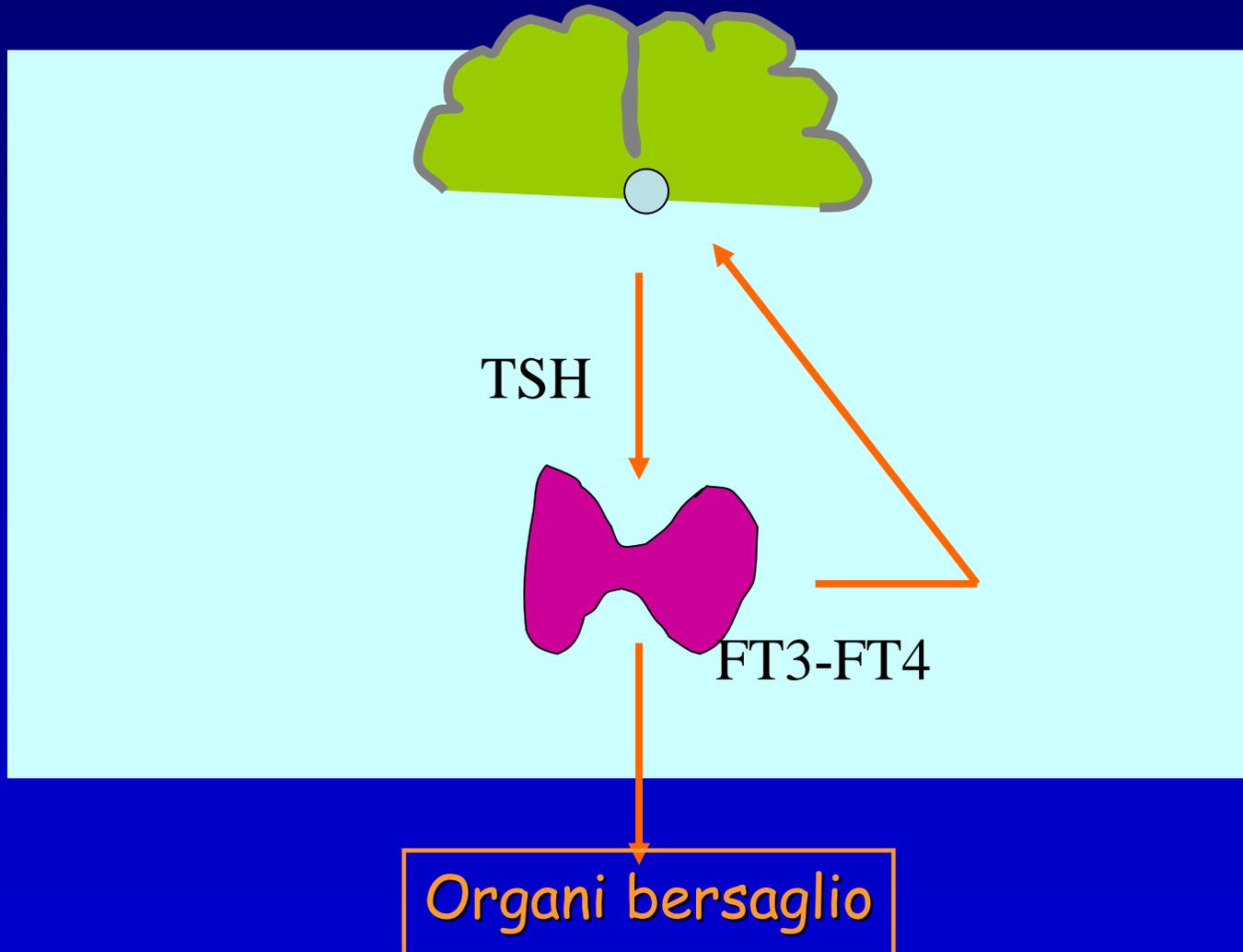
Picco di età: 40-60 anni

Ipertiroidismo subclinico:

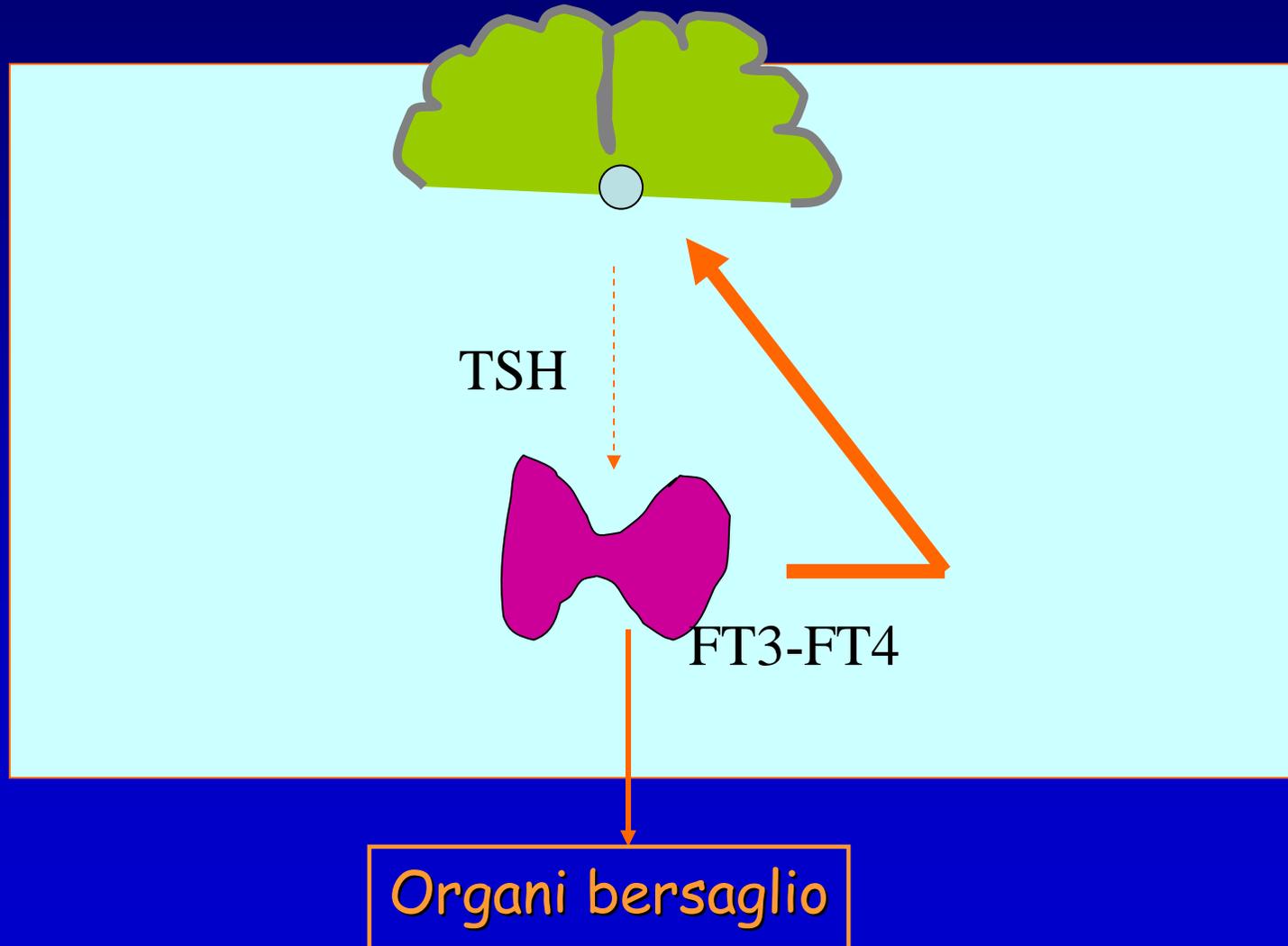
3-4 % della popolazione
generale

Rapporto F/M = 10

Regolazione della secrezione degli ormoni tiroidei



Fisiopatologia della secrezione degli ormoni tiroidei



**Il paziente ipertiroidico e/o
tireotossico:
presentazione abituale**

**Segni
e/o sintomi**

**↓ / ↓ TSH
↓ N / ↑
FreeT4/T3**

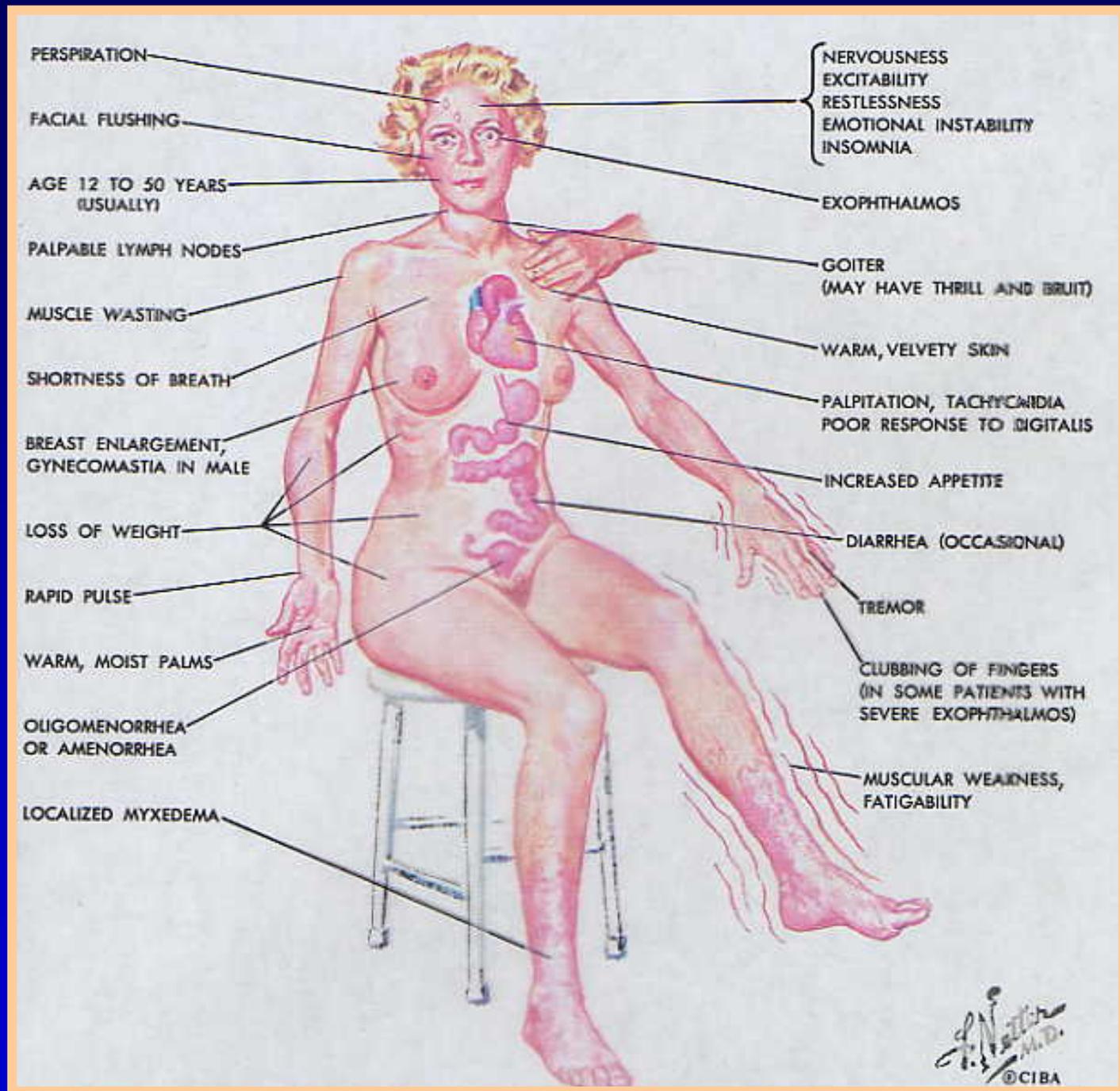
Eziologia dell'ipertiroidismo

<i>Patologia</i>	<i>Meccanismo</i>
Morbo di Basedow-Graves	Ab anti TSHr
Congenito (neonatale)	Passaggio transplacentare di IgG ab
Ereditario, non autoimmune	Mutazione congenita del TSHr
Gozzo multinodulare tossico	Eccessiva esposizione iodica in pregresso gozzo; Ig tireostimolanti (?)
Adenoma tossico	Mutazione somatica $Gs\alpha$ o TSHr
Iodio-indotto	Aumento substrato per ormonogenesi
Iatrogeno	Iodio, amiodarone, litio (?), agenti contrastografici
Iperemesi gravidica, mola vesc.	hCG
Adenoma ipofisario	Secrezione autonoma di TSH
Ca tiroideo metastatico	Produzione ectopica ormoni tiroidei

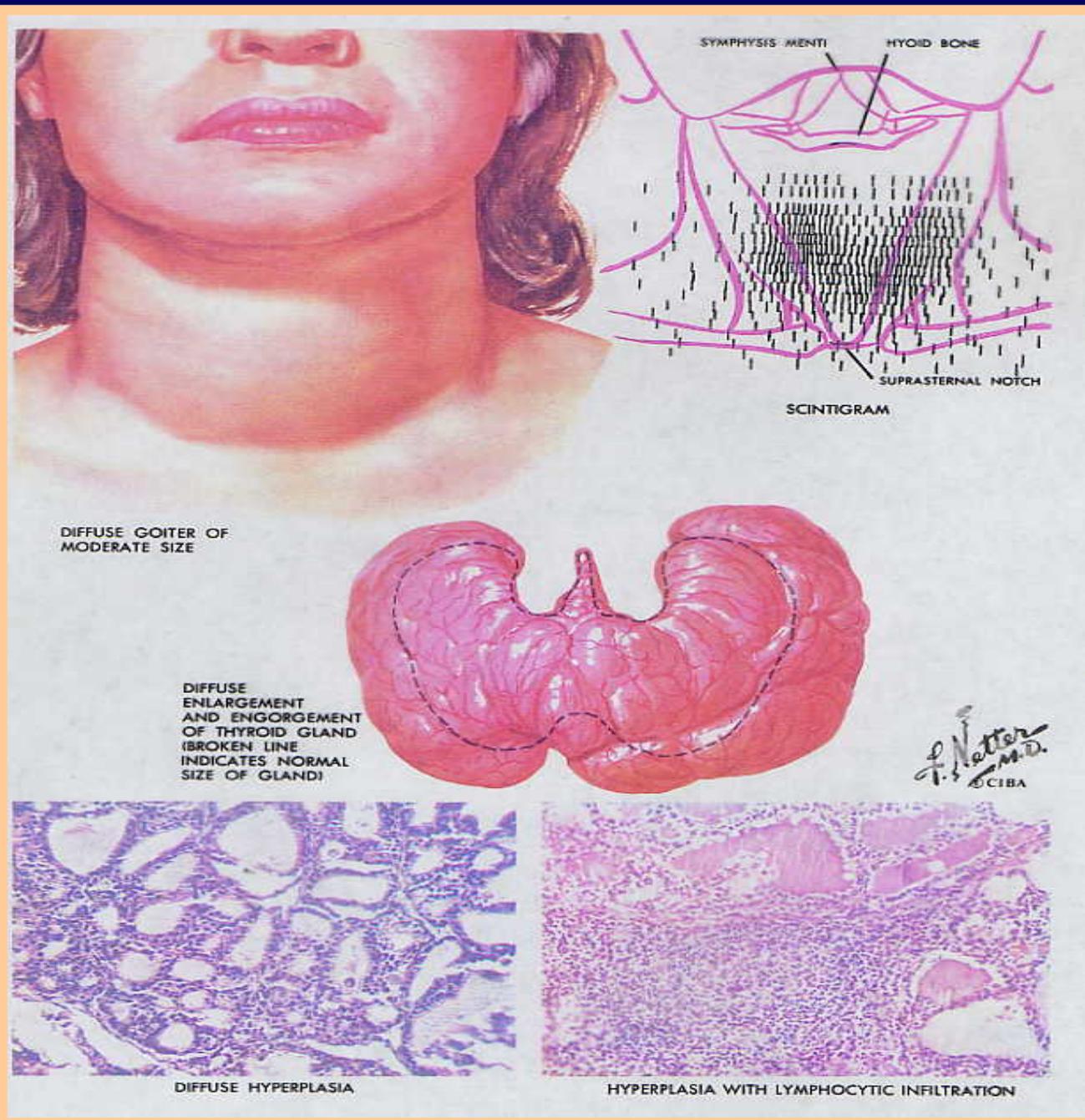
Gli ipertiroidismi

Il morbo di Graves-Basedow

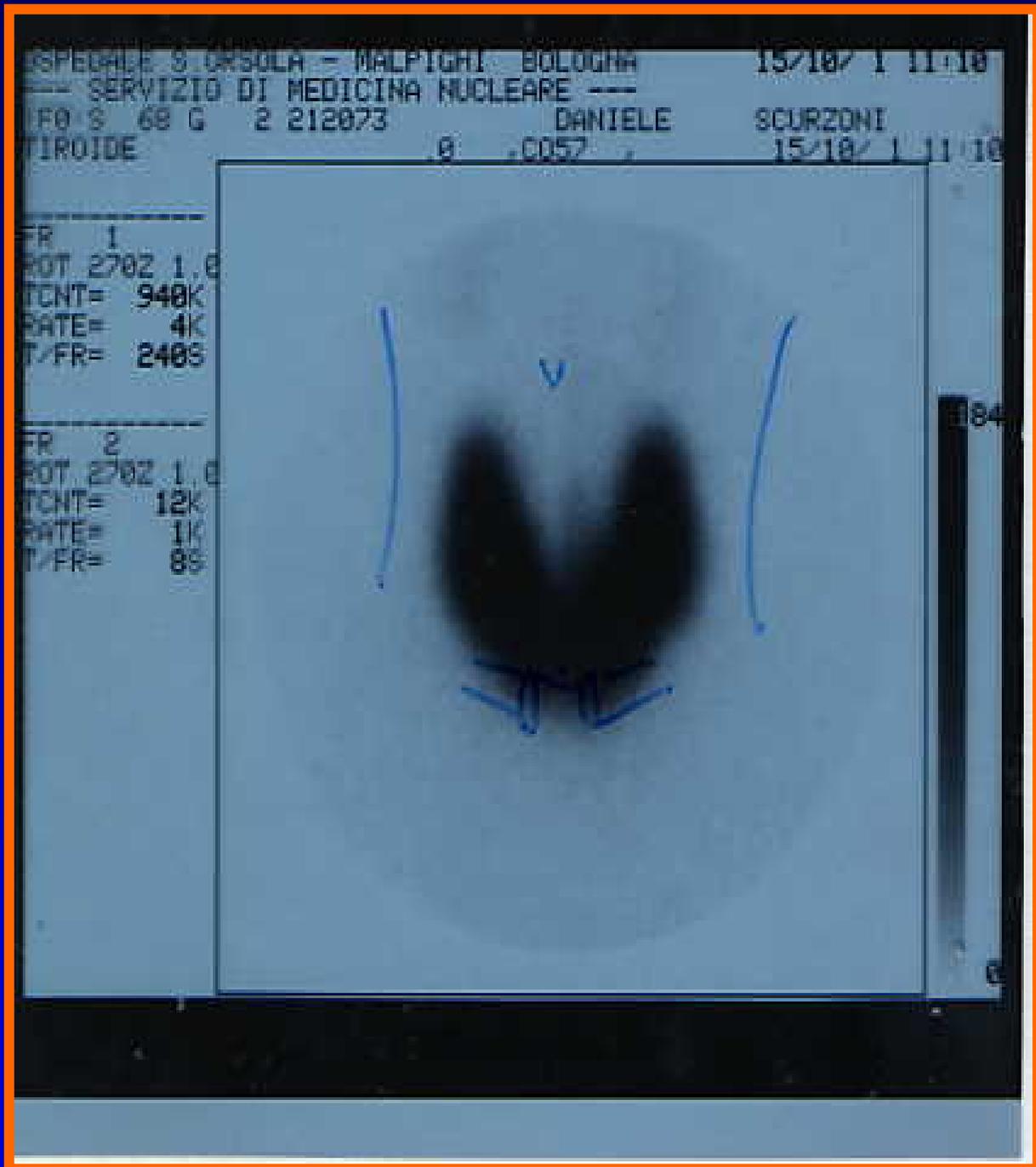
Clinica dell'ipertiroidismo



Quadro
clinico e
morfo-
funzionale
del Morbo
di
Basedow
(gozzo
tossico
diffuso)



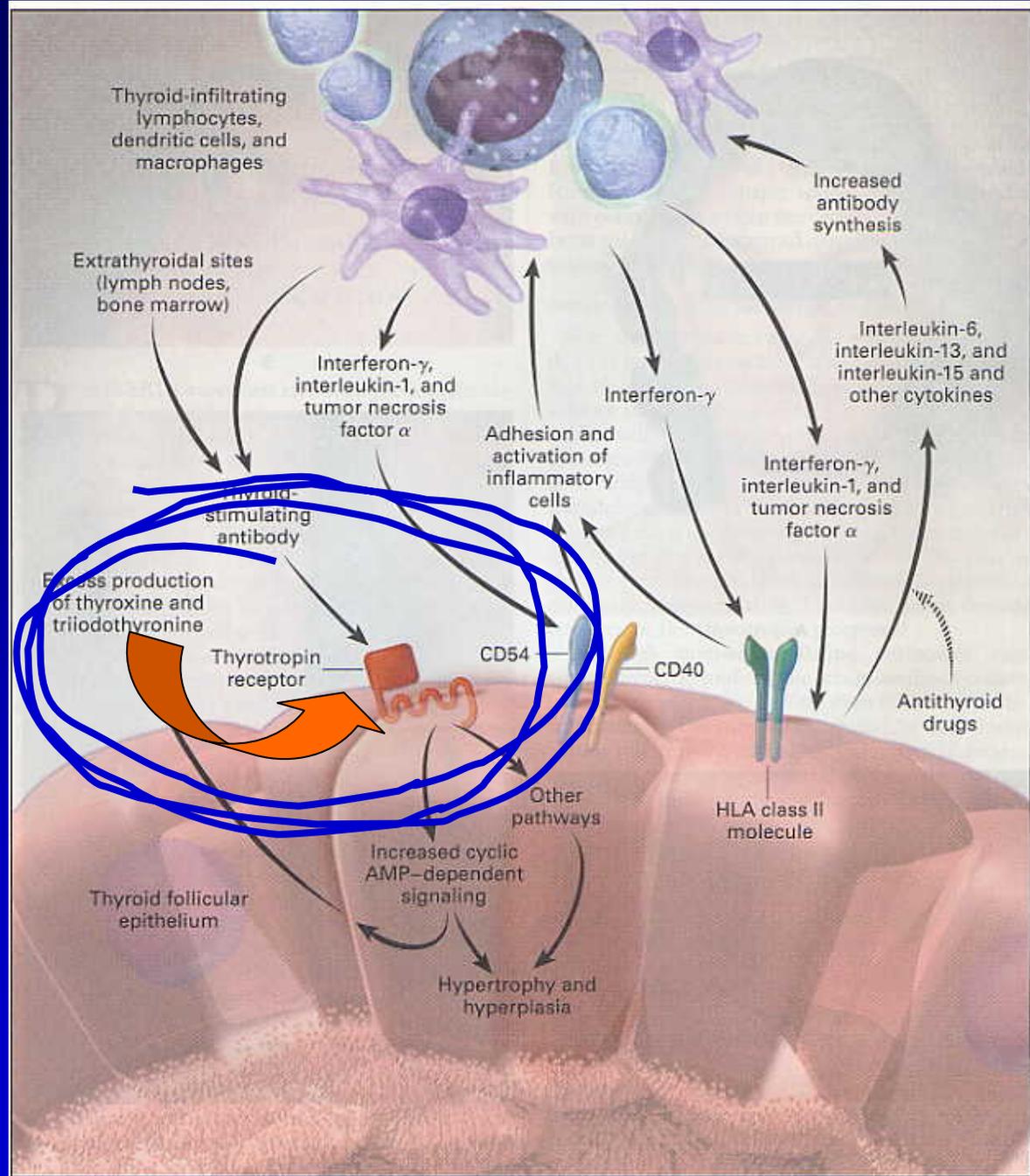
Il morbo di
Basedow-
Graves:
scintigrafia
tiroidea
con Tc99



Clinica dell'oftalmopatia basedowiana



Patogenesi del Morbo di Basedow- Graves



Patogenesi dell'oftalmopatia nel M. Basedow-Graves

I fibroblasti vengono stimolati da fattori sconosciuti, presumibilmente di origine tiroidea, oppure locali, a trasformarsi in adipociti che esprimono TSHr



La produzione locale di citokine o altri fattori stimolano l'espressione di immunomoduline immunomodulatrici e la produzione di glicosaminoglicani idrofilici da parte dei fibroblasti orbitali, il che ulteriormente favorisce l'aumento di volume dei tessuti orbitali

Volume del tessuto orbitale aumentato e infiltrazione dei tessuti orbitali da parte dei T linfociti che reagiscono con i TSHr

Il risultato finale è la proptosi, l'aumento e la disfunzione dei mm extraoculari e la congestione periorbitale

Fattori predisponenti del Morbo di Basedow/Graves-2

- **Fattori ambientali**
 - Il maggior rischio della donne dipende dalla modulazione della risposta autoimmune da parte degli estrogeni
 - Il ruolo degli eventi stressanti
 - Fumo
 - La supplementazione iodica nelle aree con carenza di iodio (fenomeno del Jod-Basedow)
 - Litio (raramente)
 - La terapia antiretrovirale nei pazienti con AIDS (> numero delle modificazioni dei T linfociti CD4+)
 - Infezioni (non ci sono evidenze)

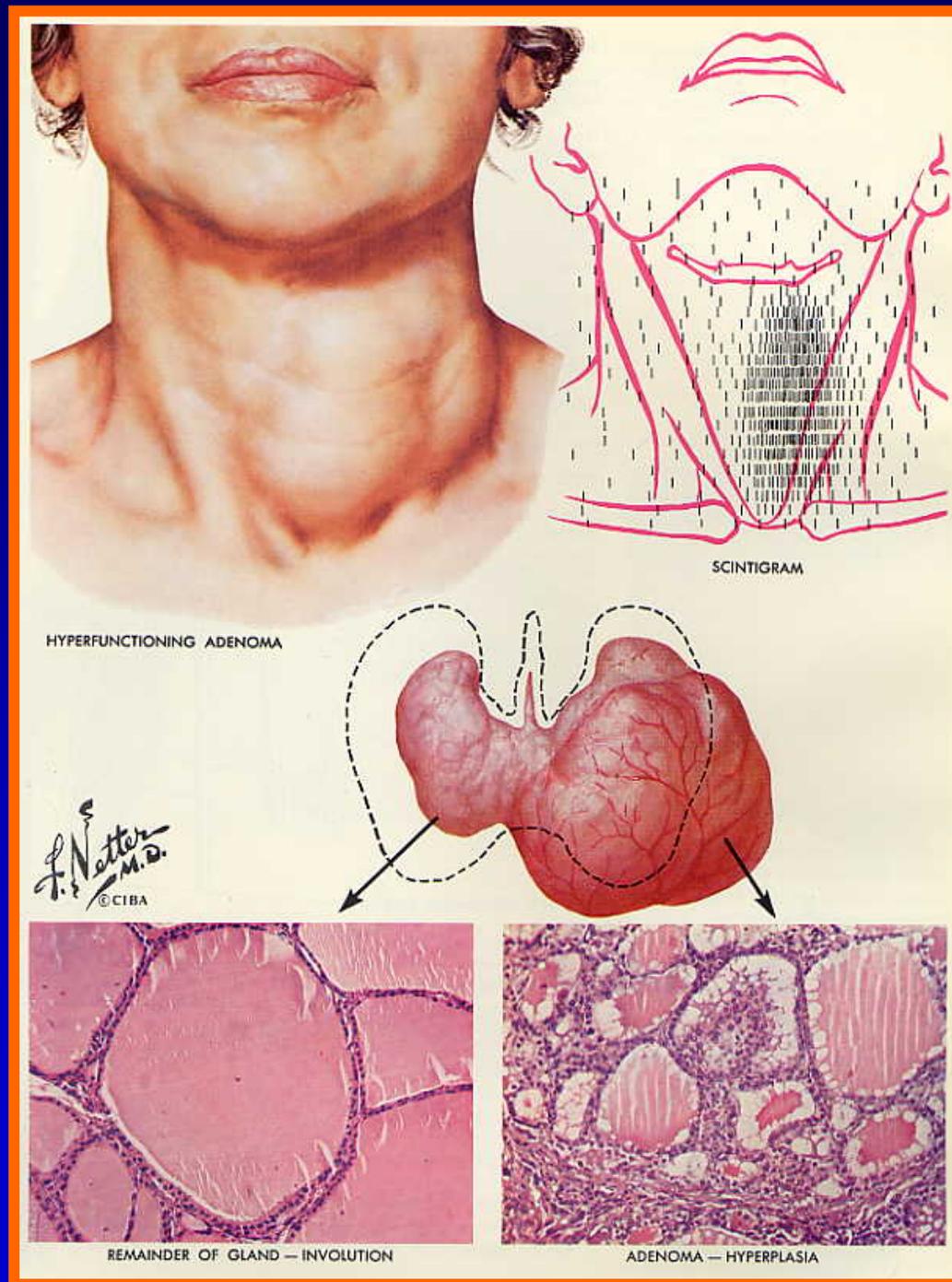
M. Di Graves-Basedow Laboratorio

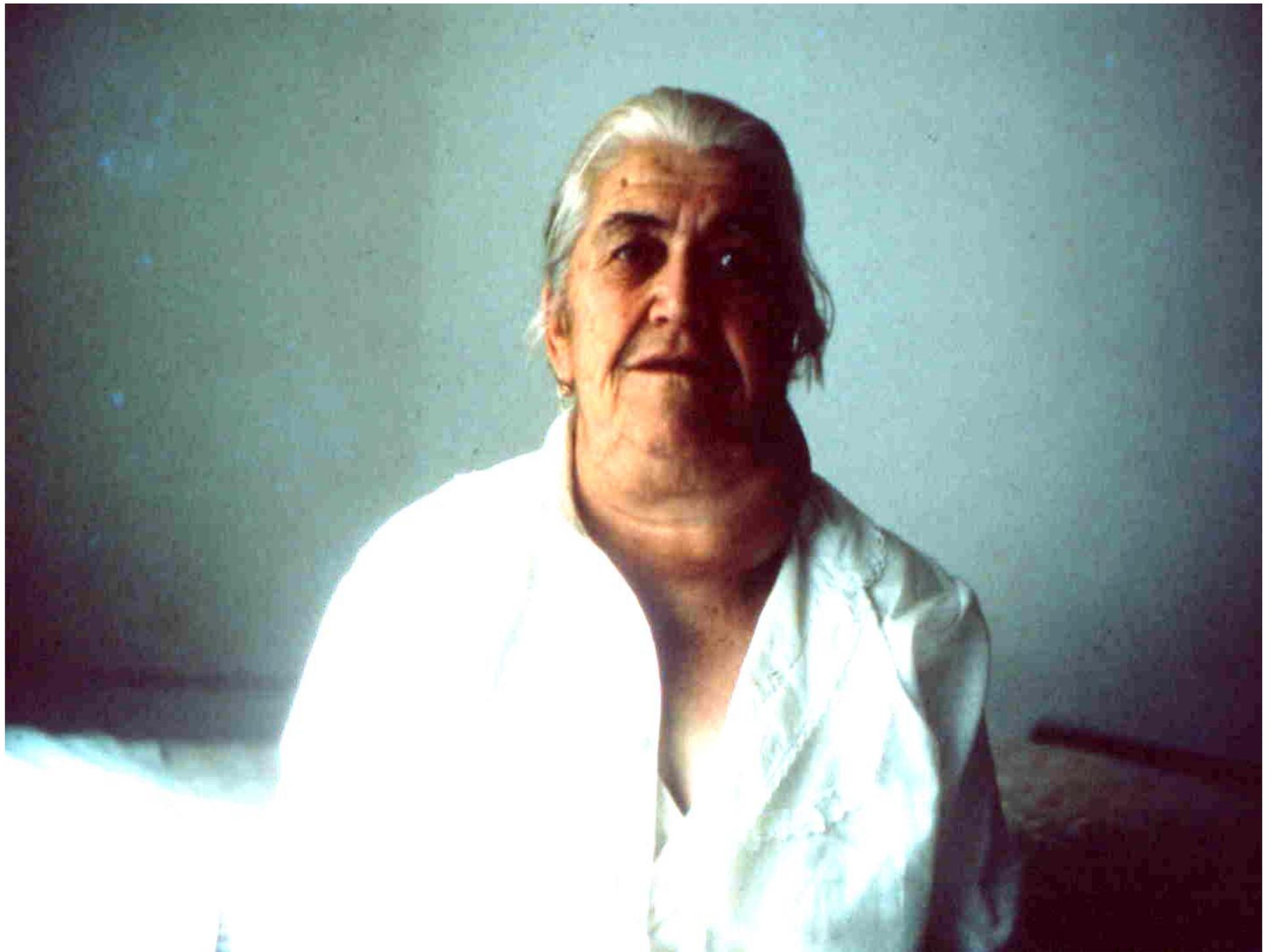
- TSH soppresso
- Ft4/FT3 elevate
- Ab-TPO aumentati
- Ab-Tg aumentati
- TRAb aumentati (a volte normali)
- Colesterolo totale ridotto
- SHBG aumentata

Gli ipertiroidismi

**L'adenoma tossico
(di Plummer)
ed il Gozzo
multinodulare tossico**

Quadro clinico e morfo-funzionale dell'adenoma tossico





**Il gozzo
multinodulare
tossico:
aspetto
scintigrafico**



Adenoma tossico e GMNT: Laboratorio

- TSH soppresso
- Ft4/FT3 normali o moderatamente elevate
- Ab-TPO negativi
- Ab-Tg negativi/positivi
- TRAb normali
- Colesterolo totale modestamente ridotto
- SHBG modestamente aumentata
- Tg aumentata

Gli ipertiroidismi

L'ipertiroidismo da iodio

Ipertiroidismo da iodio

- Eccessivo supplemento di iodio per gozzo endemico
- Eccessiva somministrazione di iodio a pazienti con M. di Basedow eutiroidei, specialmente in quelli in remissione dopo un trattamento farmacologico con antitiroidei
- Eccessiva somministrazione di iodio in soggetti eutiroidei con precedente episodio di:
 - tiroidite post-partum
 - distiroidismo indotto da amiodarone
- Gozzo nodulare non tossico
- Nodulo autonomo
- Gozzo diffuso non tossico
- Somministrazione o assunzione di iodio in pazienti con patologia tiroidea latente, specie nelle aree di deficit iodico lieve-moderato
- Iodio per uso cosmetico, improprio, alternativo, ecc.

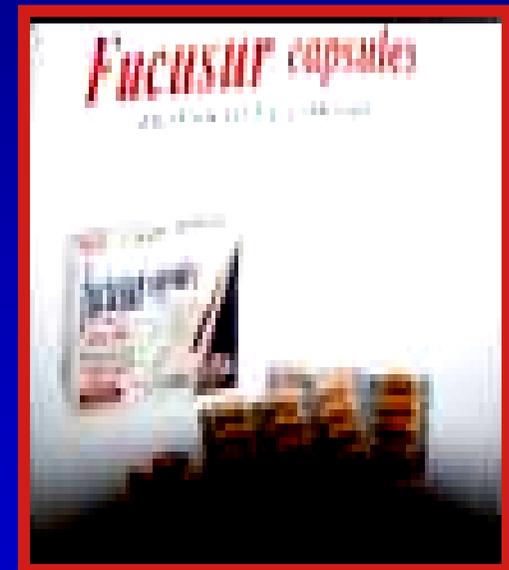
Entità patologiche con ipertiroidismo/ tireotossicosi da amiodarone

	<i>Tireotossicosi iodio indotta (tipo 1)</i>	<i>Tireotossicosi distruttiva (tipo 2)</i>
<i>Patologia tiroidea sottostante</i>	si	no
<i>RAIU</i>	bassa/normale/elevata	bassa
<i>Concentr. sierica di IL6</i>	↑	↑↑↑
<i>Aspetti citologici</i>	?	Abbondante colloide, istiociti vacuolati
<i>Meccanismo patogenetico</i>	> sintesi ormonale	> rilascio ormonale
<i>Risposta alle tionamidi</i>	Scarsa	assente
<i>Risposta al perclorato</i>	si	no
<i>Risposta ai glucocorticoidi</i>	?	si
<i>Successivo ipotiroidismo</i>	improbabile	possibile
<i>Effetto di un carico di I dopo fase tireotossica</i>	Probabile ipertiroidismo I-indotto	Possibile ipotiroidismo I-indotto

Caso clinico

- Pt di 35 aa, BMI 28
Parrucchiera
Lamenta da anni stipsi
TSH: 0.02, FT3: 4,3, FT4: 15,0
Ecografia tiroidea: ghiandola omogenea ad ecogenicità normale

“.. il mio intestino è così efficiente adesso..”



Caso clinico

- Pt di 23 aa
Linfoma di Hodking in remissione clinica
Lamenta cardiopalmo da alcune settimane
TSH 0,03 FT3 4,5 FT24.6 TRAb ass
Ecografia: disomogenea diffusa (vol. tot 33 cc)

- *“...per purificare la pelle...”*



L'ipertiroidismo subclinico

- La combinazione di livelli soppressi di TSH (<0.1 mU/L) e normali di iodotironine FT4 ed FT3 definisce il quadro biochimico dell'ipertiroidismo subclinico
- La sintomatologia è assente o minima
- D.D. con altre condizioni non ipertiroidiche

Definizione ipertiroidismo subclinico

- Bassi livelli di TSH con iodotironine normali
- Cause: endogene ed esogene
- La causa più frequente è la terapia soppressiva con L-T4 del gozzo nodulare e della prevenzione delle metastasi nel follow-up post-chirurgico+131-iodio del k tiroideo differenziato
- Inoltre, vi è un abuso di ormoni tiroidei assunti per altri motivi
- Prevalenza: 0-6%-16%, in relazione alla definizione
- Fattori da considerare. Introito iodico, sensibilità del metodo analitico del TSH, livelli raccomandati di TSH da raggiungere
- Le forme endogene sono più frequenti in aree di deficit di iodio

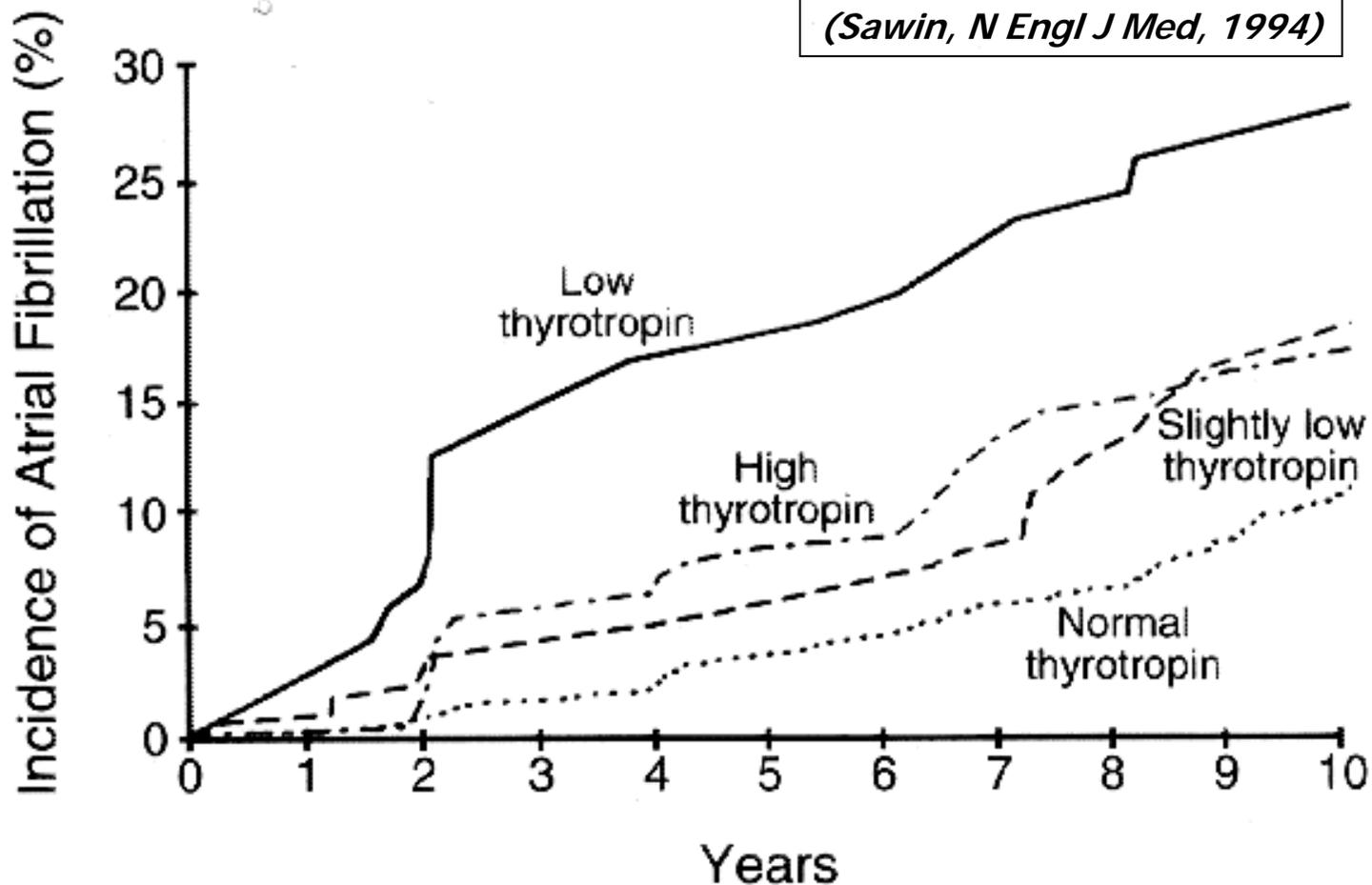
Iper-tiroidismo subclinico

- Oltre alle cause più comuni, ricercare sempre le forme iodio-indotte o da interferenti ambientali
- Predisporre indagini accurate, proporre ai Pz. un elenco dei farmaci e prodotti assunti (il Pz non sa cosa assume, noi invece dovremmo!)
- Valutare retrospettivamente la dinamica degli esami (spesso eloquente!)
- In assenza di patologie nodulari o autoimmunità tiroidea il sospetto deve essere forte
- Evitare di ripetere esami senza un'idea chiara di cosa si vuole vedere; l'errore di laboratorio in questi casi è improbabile!

L'ipertiroidismo subclinico: problemi aperti

- L'assenza di segni e sintomi giustifica un atteggiamento clinico indifferente?
- Esistono informazioni circa il potenziale effetto dannoso dell'ipertiroidismo subclinico
- Quali sono gli organi ed i tessuti più coinvolti ?
- E' necessario fare una terapia:
 - Sempre ?
 - Mai ?
 - A seconda dei casi ?

Cumulative incidence of atrial fibrillation among subjects 60 yrs of age or older, according to serum Thyrotropin values at baseline.



Effetto dell'ipertiroidismo subclinico sul cuore

- < frequenza cardiaca (studi Holter)
- < prevalenza ed incidenza di FA, soprattutto dopo i 60 anni
- Non c'è consenso sull'effetto sulla funzione ventricolare sn a riposo. Tutti gli studi hanno evidenziato un aumento della massa vn sn, con tendenza al rimodellamento concentrico. Condizione non classificabile ancora come IVS
- Riscontro di alterato rilassamento vn, ridotta performance all'esercizio, ecc.-
- L'effetto positivo indotto sulla performance diastolica è controbilanciata dall'effetto negativo della ipertrofia miocardica sulla funzione diastolica stessa
- Significato prognostico dell'aumento della massa vn sinistra non chiaro (no studi epidemiologici)

Iper-tiroidismo subclinico

- Osso e metabolismo minerale:

↓ BMD

↓ ↑ osteocalcina sierica

- Altri organi e funzioni:

- < ore di sonno

- > enzimi epatici

- > CPK

- < qualità della vita (Short-Form score)
(nervosismo, cardiopalmo, tremori, sudorazione).

Iper tiroidismo nell'anziano

- Iper tiroidismo *APATETICO*
- No sintomi da iperattività
- Sintomi cardiopolmonari (tachicardia, FA, dispnea, edema), anoressia, perdita di peso, stipsi, disturbi dell'umore, ecc.



Terapia dell'ipertiroidismo

- **Farmacologica:** Tionamidi (metimazolo, PTU)
Beta bloccanti
(se non controindicati)
- **¹³¹Iodio** 8-15 mCi
- **Chirurgia** Tiroidectomia totale

Terapia dell'ipertiroidismo -1

FARMACO

AZIONE

- Farmaci che bloccano sintesi, rilascio o conversione periferica degli OT

Tionamidi (metimazolo, propiltiouracile)

Blocco della organificazione dello ioduro
Blocco dell'accoppiamento delle iodotirosine
Blocco della conversione della T4 a T3 (PTU)

Ioduro (soluzione di Lugol)

Blocco dell'ossidazione e organificazione dello ioduro
Blocco del rilascio degli OT
Eccesso di iodio su preesistente autonomia
Riduzione della vascolarizzazione ghiandolare

Mezzi di contrasto iodati (ac. iopanoico, ipodato di sodio)

Blocco della conversione della T4 a T3
Rilascio di ioduro inorganico e conseguente blocco della sintesi e secrezione degli OT

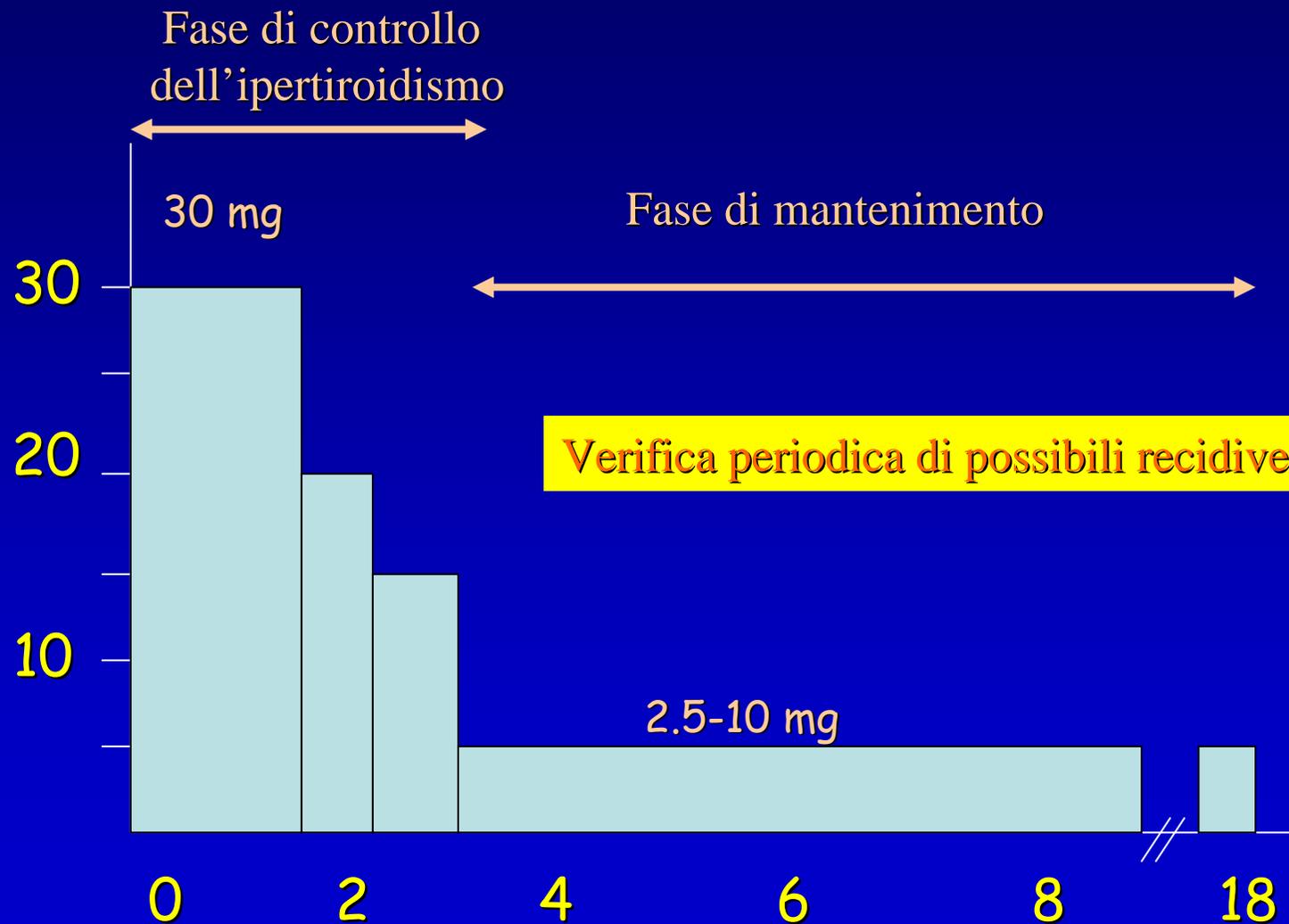
Perclorato di K (KClO₄)

Inibizione competitiva della pompa dello ioduro

Glucocorticoidi

Blocco della secrezione degli OT
Blocco della conversione della T4 a T3

Schema terapia con MMz



Terapia dell'ipertiroidismo

FARMACO

AZIONE

- Farmaci che riducono gli effetti degli OT sui tessuti periferici

Beta bloccanti
(propranololo,
metoprololo, atenololo)

Blocco degli effetti adrenergici degli OT
Blocco della conversione della T4 a T3
(propranololo ad alte dosi)

Calcio-antagonisti
(diltiazem, verapamil)

Riduzione della frequenza cardiaca ed effetto
antiaritmico

- Forme di trattamento ablativo del tessuto tiroideo

¹³¹-iodio

Istruzione delle cellule follicolari tiroidee
mediante radiazioni ionizzanti

Tiroidectomia

Exeresi del tessuto iperfunzionante

Effetti collaterali farmaci antitiroidei

IMPORTANTI:

Rari:

agranulocitosi

Molto rari:

epatite (PTU)

ittero colestatico (MMZ)

trombocitopenia

anemia aplastica

sindrome LES simile

MINORI:

Comuni:

prurito

rash orticarioide

artralgie

febbre

Infrequenti:

alterazioni gastrointestinali

ipoglicemia dovuta a Ab anti-insula

alterazioni del senso gustativo



Cardiovascular abnormalities in subclinical hyperthyroidism

Table 2. Cardiovascular Abnormalities in Subclinical Hyperthyroidism*

Study, Year (Reference)	Patients, n	Methods	Cause	Heart Rate	LV Mass	LV Systolic Function	LV Diastolic Function	Exercise Performance	Ventricular Arrhythmias	Supraventricular Arrhythmias
Bell et al., 1983 (83)	7	Holter ECG	Exogenous	↑	-	-	-	-	-	-
Jennings et al., 1984 (84)	15	STI	Exogenous	-	-	↓ PEP/LVET	-	-	-	-
Boubin et al., 1986 (85)	16	Pulse examination	Endogenous	↑	-	-	-	-	-	-
Banovac et al., 1989 (86)	18	STI	Exogenous	-	-	↓ PEP, ↓ PEP/LVET	-	-	-	-
Tseng et al., 1989 (26)	15	Echo	Exogenous	↔	-	↓ isovolumic contraction time, ↓ PEP, ↓ PEP/LVET	-	-	-	-
Grund and Niewoehner, 1989 (87)	11	RNV	Exogenous	↑	-	↔ Ejection fraction	-	-	-	-
Biondi et al., 1993 (88)	20	Echo, Holter ECG	Exogenous	↑	↑	↑ VCF, ↑ fractional shortening	-	-	↔	↑
Fazio et al., 1995 (89)	25	Doppler echo	Exogenous	↑	↑	-	↑ IVRT, ↓ E/A	-	-	-
Biondi et al., 1996 (90)	10	RNV	Exogenous	↑	-	↔ Ejection fraction	↓ Peak filling rate	↓ Ejection fraction	-	-
Ching et al., 1996 (91)	11	Echo, Holter blood pressure	Exogenous	↔	↑	↔ Ejection fraction, ↔ fractional shortening	-	-	-	-
Shapiro et al., 1997 (92)	17	Doppler echo, Holter ECG	Exogenous	↔	↑	↔ Ejection fraction	↔ E/A	-	↔	↔
Biondi et al., 1999 (93)	60	Doppler echo, Holter ECG	Exogenous	↑	↑	↑ Fractional shortening, ↑ VCF	↑ IVRT, ↓ E/A	-	↔	↑
Mercuro et al., 2000 (94)	19	Doppler echo, CPEX	Exogenous	↔	↑	↔ Ejection fraction	↑ IVRT, ↔ E/A	↓ Peak Watt, ↓ VO ₂ max, ↓ VO ₂ anaerobic threshold	-	-
Biondi et al., 2000 (95)	23	Doppler echo, Holter ECG	Endogenous	↑	↑	↑ Fractional shortening, ↑ VCF, ↑ aortic acceleration	↑ IVRT, ↓ E/A	-	↔	↔
Sgarbi et al., 2000 (96)	10	Doppler echo, Holter ECG	Endogenous	↑	↑	↑ VCF	-	-	↑	↑

* ↑ = increased; ↓ = decreased; ↔ = unchanged; CPEX = cardiopulmonary exercise testing; E/A = early to late transmitral peak flow velocity ratio; ECG = electrocardiography; echo = echocardiography; IVRT = isovolumic relaxation time; LV = left ventricular; LVET = left ventricular ejection time; PEP = pre-ejection period; RNV = radionuclide ventriculography; STI = systolic time intervals; VCF = velocity of circumferential fiber shortening; VO₂ = oxygen uptake.

Ipertirodismo nell'anziano

- Valori normali TSH 0.1-0.3
- Alcune persone anziane con bassi valori di T4 hanno valori inappropriatamente normali di TSH. ? La discrepanza riflette un più basso set-point della inibizione della secrezione di TSH mediata dall'ormone tiroideo, probabilmente dovuta all'incremento della conversione ipofisaria di T4 a T3.
- Spesso presnte effeto di farmaci steroidi, β -bloccanti, antidepressivi, ecc.

Terapia medica dell'ipertiroidismo

Agenti	Azioni	Indicazioni
Farmaci antitiroidei: PTU Metimazolo Carbimazolo	Inibizione sintesi iodotironine (PTU: inibisce prod. extratiroidea T3) Azione immunosoppressiva (?)	Farmaci di 1° scelta nella terapia del Basedow e per breve tempo in vista della chirurgia e dello I-131
Beta bloccanti Propranololo Metoprololo, Atenololo	Migliorano effetto iodotironine nei tessuti (contrastando ipertono adrenergico)	Terapia aggiuntiva sintomatica
Composti contenenti I: Potassio ioduro Soluz.Lugol Sodio ipodate Acido iopanoico	Inibisce rilascio T3 e T4 “ “ “ “ Inibisce rilascio T3 e T4 e desiodazione periferica T4 →T3	Preparazione intervento Crisi tireotossica No indicazione routine No indicazione routine
Miscellanea: KClO ₄ Litio carbonato Glucocorticoidi	Inibisce trasporto iodio Inib. sintesi e rilascio T4-T3 Efficacia immunosoppressiva	Ipertiroidismo da iodio Crisi tireotossica Tiroidite subacuta

Iperitiroidismo e tireotossicosi: laboratorio

Patologia	FT4	FT3	TSH	RAIU (4h)
M. Basedow	↑	↑	↓	N o ↑
Oftalmopatia basedowiana	N	N ↑	↑ N ↓	N
T3-tossicosi	↑ N	↑	↓	N ↑
Gozzo nodulare tossico	↑ N	N ↑	↓	N ↑
Adenoma tossico	N ↑	↑	↓	N ↑
Tiroidite post-partum	↑	N ↑	↓	↓
Tiroidite silente	↑	↑	↓	↓
Jod-Basedow	↑	N ↑	↓	N ↑ ↓
Tireotossicosi factitia	N ↑	N ↑	↓	↓
Tiroidite subacuta	↑	↑	↓	↓
Mola idatiforme	↑	↑	↓	↑
Carcinoma tiroideo funz.	↑	↑	↓	↑
Iperitiroidismo ipofisario	↑	↑	↑	↓
Struma ovarii	↑	↑	↓	↓

Terapia farmacologica dell'ipertiroidismo -1

- Tionamidi (PTU, Tapazole®)
- Meccanismo d'azione:
 - Inibizione biosintesi
 - Inibizione secrezione
 - Effetto immunomodulatore

L'ipertiroidismo subclinico

- Associato con elevato rischio di fibrillazione atriale, specialmente nelle persone anziane
- Può favorire una riduzione della densità minerale ossea (osteopenia ed osteoporosi)
- Facilmente identificabile, in considerazione della elevata sensibilità diagnostica dei metodi di valutazione degli ormoni tiroidei (in particolare del TSH)
- In alcuni pazienti possono essere presenti sintomi, soprattutto cardiologici (palpitazioni, ecc.)

Ipertirodismo subclinico

- La disponibilità del metodo di dosaggio immunometrico del TSH sensibile ha consentito l'identificazione di valori ridotti di TSH ($<0,5$ mU/L) con frazioni tiroidee normali.
- Prevalenza: 0.7-12.4 % (variabilità dipende dalla definizione di bassi valori di TSH)
- Progressione all'ipertirodismo infrequente (4% dei soggetti)
- Transitorio - permanente

Ipertirodismo subclinico

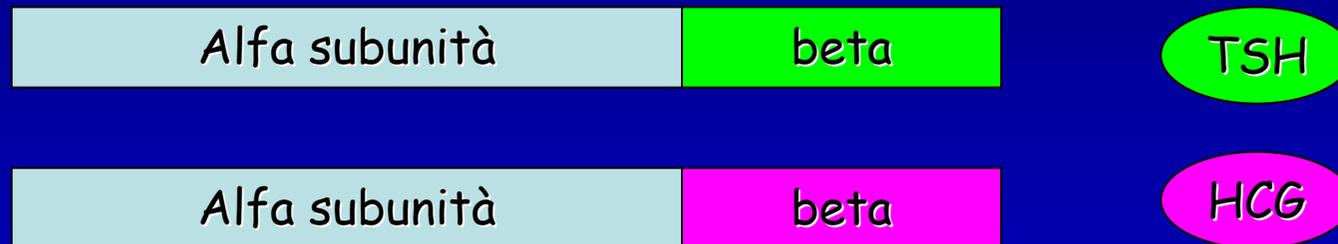
- Esogeno:
 - pt che assumono tiroxina (terapia soppressiva del gozzo, follow up k tiroideo)
 - interferenze (iodio)
- Endogeno:
 - adenoma pretossico, gozzo multinodulare pretossico
 - Tiroidite autoimmune
 - Iperemesi gravidica
 - Terapia con tireostatici in corso di Basedow

Ipertiroidismo a BASSA captazione di radioiodio -2

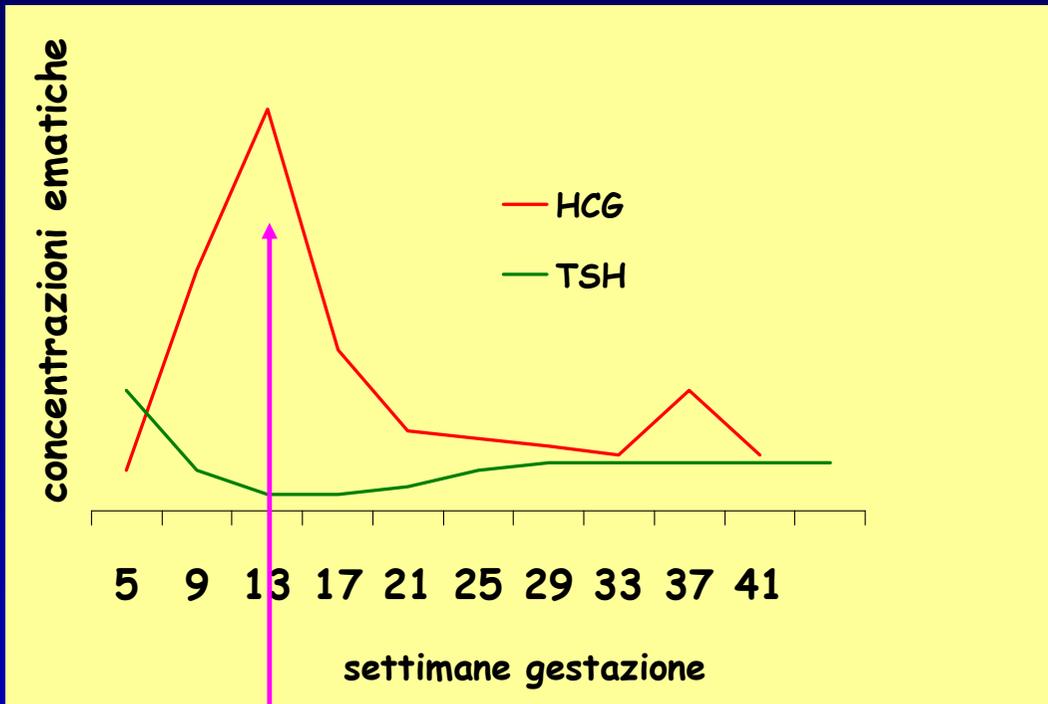
- *Indicativo di fonte esogena di ormoni tiroidei:*
 - - Factizia
 - - Struma ovarii
 - - Importanti metastasi ossee di ca follicolare tiroideo

hCG e TSH

- hCG possiede attività tireostimolante



- Coltura cellulare di tireociti umani:
1 mcU di HCG equivale a 0.0013 mcU di TSH



hCG picco

DD
Ipertiroidismo
primitivo da:

- Iperemesi
gravidica

- Mola
idatiforme e
coriocarcinoma

Iper-tiroidismo subclinico

- **Cuore:**
- >frequenza, >frequenza di b. atriali prematuri
- Possibile induzione di tachicardia nodale atrioventricolare da rientro
- >contrattilità cardiaca
- Iper-trofia vn sn e settale (proporzionale alla durata dell'iper-tiroidismo subclinico)
- Disfunzione diastolica
- Peggioramento dell'angina o dell'insufficienza cardiaca congestizia
- Ridotta tolleranza all'esercizio

Ipertiroidismo subclinico- diagnosi differenziale

- Tumori ipofisari o ipotalamici (bassi valori di TSH si associano a ipotiroidismo)
- Malattie non tiroidee (pz in terapia intensiva o che assumono corticosteroidi di sintesi)
- Terapia con tireostatici per ipertiroidismo clinico
- Errore di laboratorio

Iper-tiroidismo subclinico - terapia

- Valutare il rischio per complicanze cardiologiche o scheletriche (anziano, donna in postmenopausa con controindicazione alla terapia ormonale sostitutiva)
- Associare alla curva di captazione (alta o bassa captazione)

**Gli stati di
tireotossicosi
senza
ipertiroidismo**

Possibile algoritmo terapeutico

Rischio osso- cuore	TSH	captazione	
Elevato	<0.1	Alta o bassa	trattare
Elevato	0.1-0.5	Alta	trattare
Basso	<0.1	Alta	trattare
Basso	0.1-0.5	Alta o bassa	Follow up

Thyroid disruptors (TD)

Definition:

Environmental factors that interfere with thyroid function or thyroid hormone action, altering thyroid homeostasis and/or morphology.

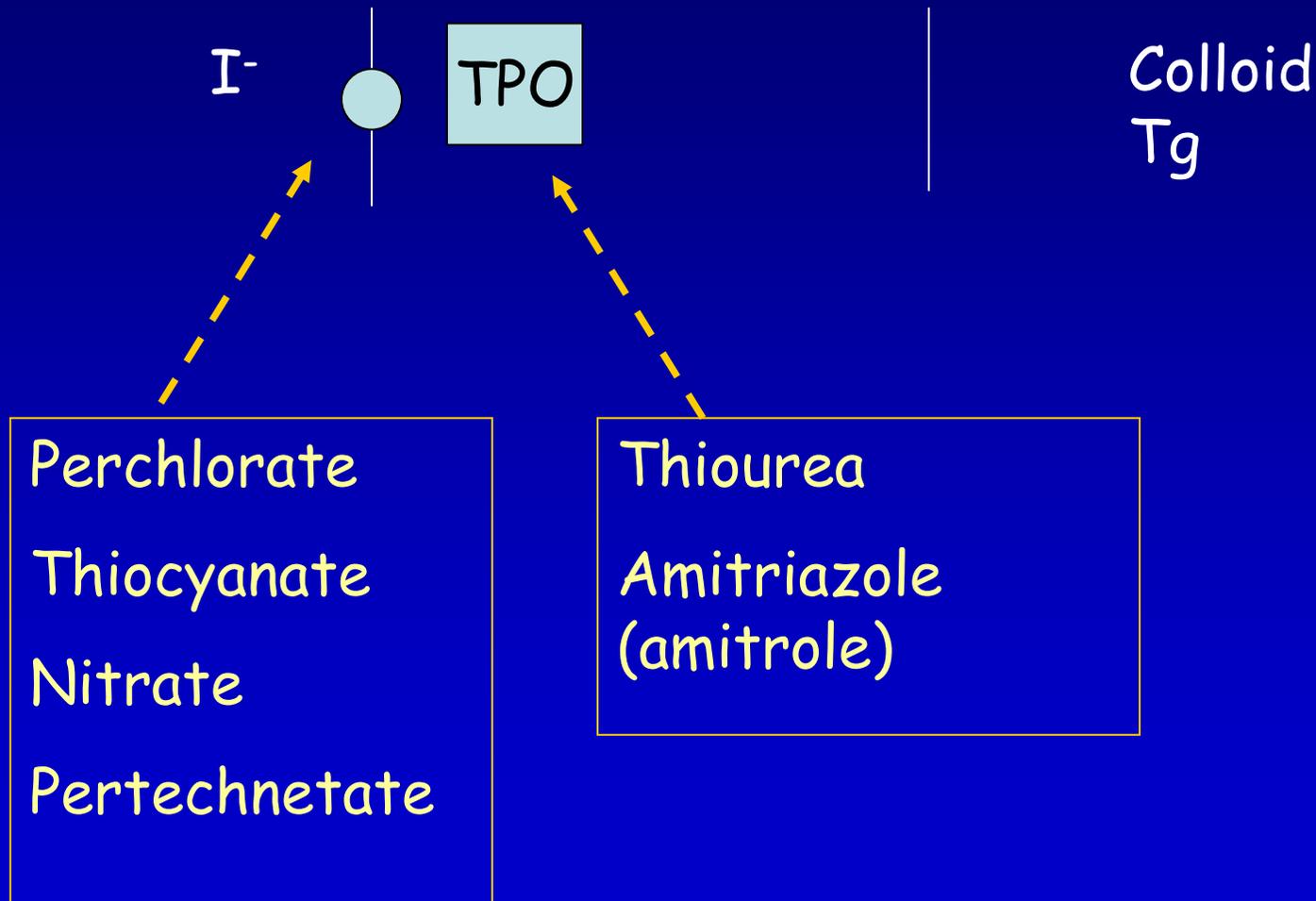
EDs and thyroid

- Many chemicals interfere with thyroid function at different levels
 - Early processes of hormonal synthesis are the most affected by xenobiotics (iodine trap, thyroidal peroxidase activity, iodine transport Na/I symporter)
 - Effect on deiodination
 - Effect on glucuronidation
 - Possible effects on autoimmunity (Chronical autoimmune thyroiditis)

Mechanisms of action:

- a) *At central level* by interfering with TSH production or release
- b) *At thyroid level* by affecting thyroid hormone synthesis or release
- c) *At peripheral level* by interfering with hormone transport, metabolism or action on T3 receptor.

Thyroidal hormones synthesis and xenobiotics



Blocking the deiodination of T4 to T3

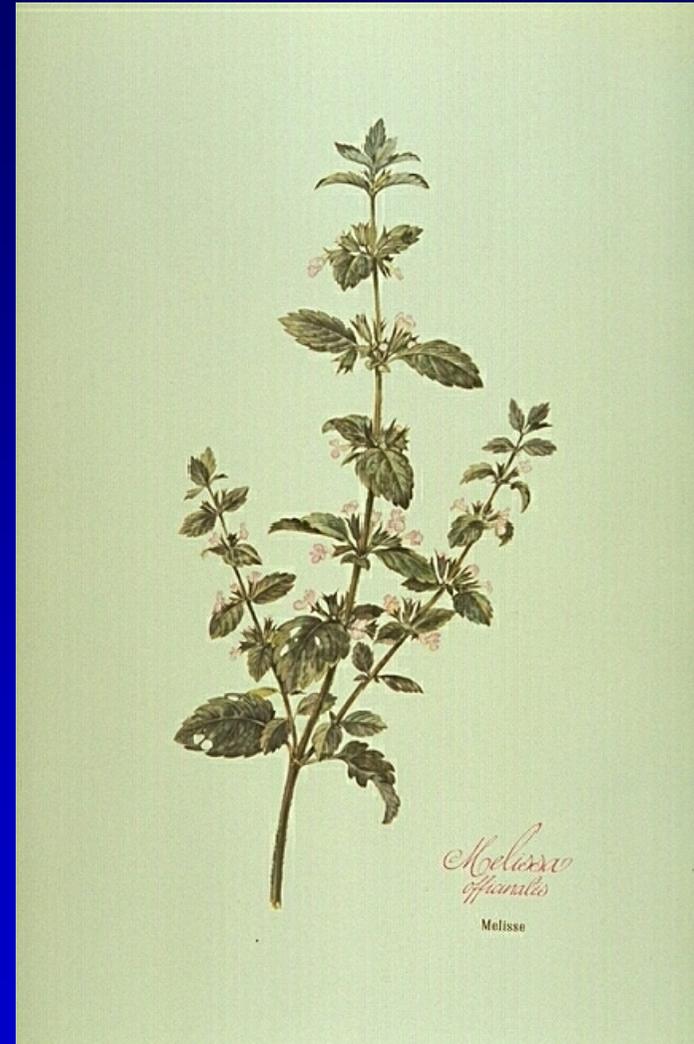
- In rats fed with erythrosine (FD&C Red n°3) - a color additive used in foods, cosmetics and pharmaceuticals
- In pottery painters exposed to cobalt blue dyes
- In mercury-exposed chloralkali workers

--> ↑ TSH ↓ T3 ↑ T4/T3 ↑ rT3

--> Follicular cell hypertrophy and hyperplasia,
follicular cell adenomas

**In vitro assay of
thyroid disruptors
affecting TSH-
stimulated adenylate
cyclase activity**

Santini F. JEI 2003



Melissa officinalis



Ingredienti e Quantitativi per dose giornaliera consigliata - 4 opercoli

Griffonia (*Griffonia simplicifolia*) semi estratto liofilizzato, **Melissa (*Melissa officinalis*)** foglie concentrato totale, Gelatina, Passiflora (*Passiflora incarnata*) foglie estratto liofilizzato multifrazione, Rodiola (*Rhodiola rosea*) radice estratto secco, Iperico (*Hypericum perforatum*) sommità estratto liofilizzato.

Griffonia semi estratto liofilizzato

titolato in 5-idrossitriptofano 20%

500 mg

100 mg

Melissa foglie concentrato totale

titolato in acido rosmarinico 3,7%

335 mg

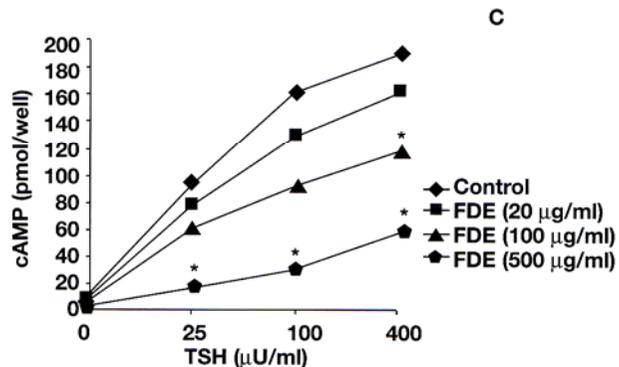
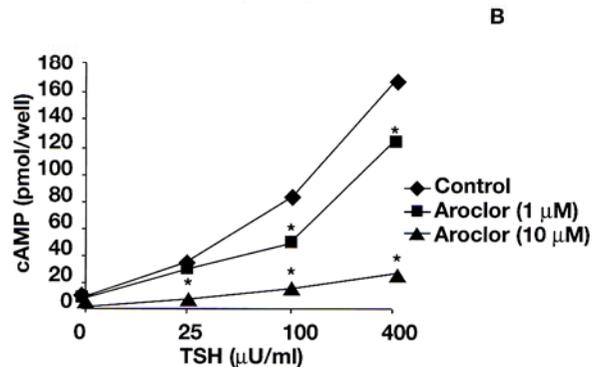
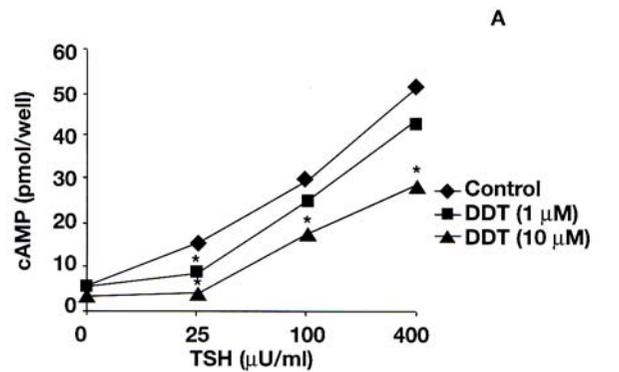


Fig. 1 - Dose dependency of DDT (A), Aroclor (B) and FDE of *Melissa Officinalis* (C) on the TSH-driven cAMP production of JP-09 cells. Three different concentrations of TSH and thyroid disruptors were tested. Control indicates that, at each TSH concentration tested, each thyroid disruptor was replaced by its own solvent. For each thyroid disruptor, a dose-dependent inhibition of cAMP production is observed. *Student's t-test vs control: $p < 0.05$. See text for abbreviations.

-*Melissa officinalis* is a potent inhibitor of TSH-induced adenylate cyclase activity in Chinese hamster ovary (CHO) cells transfected with the human TSH receptor

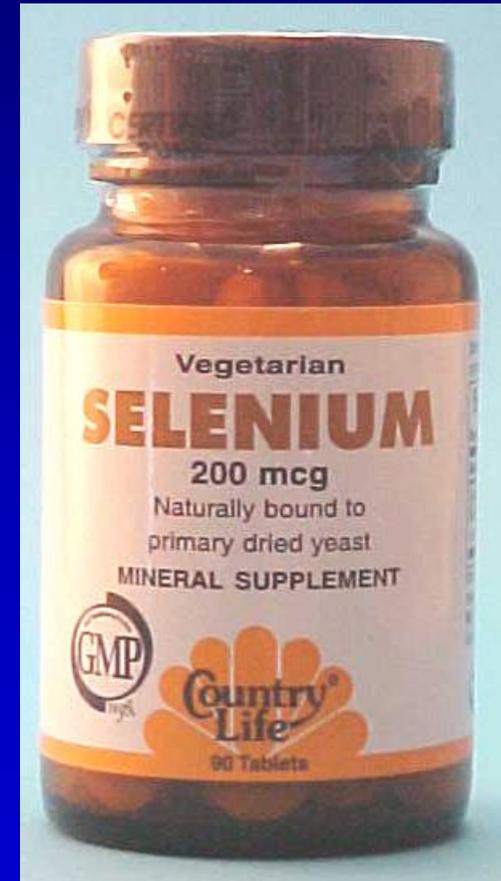
Mechanism of action:

-interaction with the protein moiety of the TSH molecule, to form products of increased molecular size and altered configuration that are unable to bind to the TSH receptor

Adverse health effects of selenium in humans

Vinceti M et al Rev Environ Health 2001

....An early toxic effect of selenium is on endocrine function, particularly on the syntesis of thyroid hormones following dietary esposure of around 300 micrograms Se/day.....



Caso clinico - 2

- Pt di 26 aa
Lamenta ansia e senso di costrizione in regione anteriore del collo
TSH 0,1 FT3 5,6 FT4 16,5 AbTPO neg
Scintigrafia tiroidea normale
Ecografia ghiandolare negativa
- *“...ma è un banale prodotto a base di erbe, non assumo mai farmaci !..”*



Iper-tiroidismo esogeno/ectopico

- Pt psichiatrici
- Trattamento dell'obesità (!!!!)
- Terapia soppressiva con tiroxina
- Ingestione accidentale di tessuto tiroideo negli alimenti ("hamburger- tossicosi")
- Struma ovarii

Iperitiroidismo esogeno/ectopico ed endogeno - diagnosi differenziale

- No esoftalmo
- No gozzo (anzi atrofia ghiandolare)
- Tireoglobulina indosabile
- Scintigrafia muta

Clinica

CUTE
OCULARE
RESPIRATORIO
CARDIOVASCOLARE
GASTROINTESTINALE
GENITOURINARIO
NEUROMUSCOLARE
EMATOLOGICO
SCHELETRICO

Sintomi: Ansietà, labilità emotiva, astenia, tremori, cardiopalmo, ridotta tolleranza al caldo, calo ponderale, iperfagia, diarrea, irregolarità mestruali, disfunzione erettile, ecc.

EO generale: dislalia, retrazione palpebrale, cute calda e sudata, tachicardia, tremori fini, dermografismo, ipereflessia, ecc

EO tiroide: gozzo opp. nodulo opp. dolore regione collo

Ipertirodismo nell'adolescente

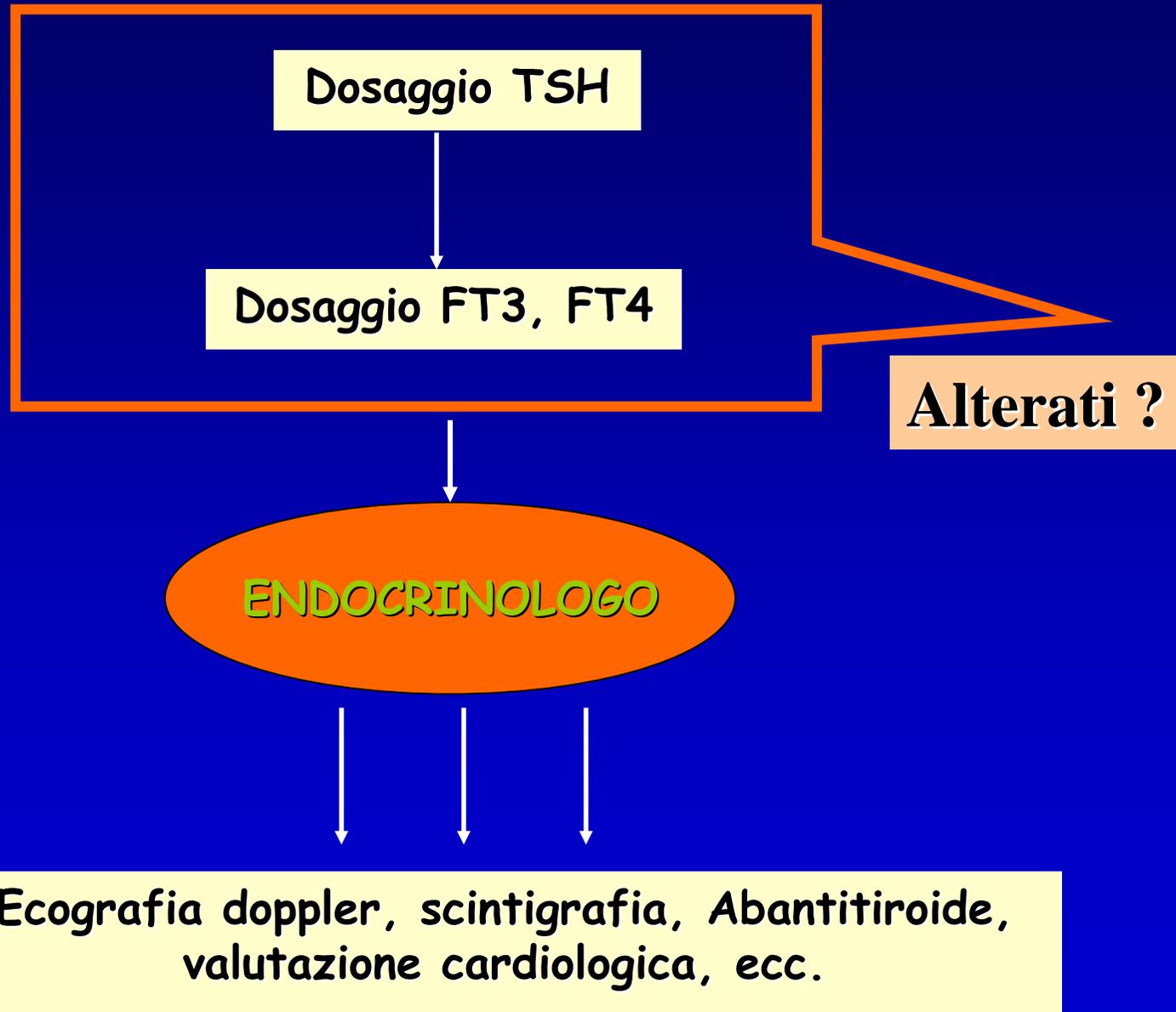
Eziologia: più frequente M. Basedow

Incidenza: 11-15 aa; F:M 5:1

Clinica:

- Accelerazione della crescita con maturazione epifisaria (altezza definitiva è preservata)
- Calo ponderale
- Ritardo puberale
- Amenorrea secondaria
- Ridotta attenzione, iperattività, insonnia, Calo del rendimento scolastico

Screening e laboratorio



Tipi di ipertiroidismo

- Clinico: <TSH >FT3 >FT4
- T3-tossicosi: <TSH >FT3 FT4 nn
→ Basedow, gozzo nodulare tossico, meta ossee da ca. follicolare
- T4-tossicosi: <TSH FT3 nn >FT4
→ mal.extratiroidee intercorrenti (det. ridotta conversione), amiodarone
- Subclinico: ↓TSH FT3nn FT4 nn

Disordini che causano ipertiroidismo

- Alta captazione
- Bassa captazione

Ipertiroidismo--tireotossicosi

Ipertiroidismo a BASSA captazione di radioiodio -1

Indicativo di infiammazione o distruzione ghiandolare con rilascio di ormone preformato in circolo:

- Tiroidite subacuta di De Quervain
- Hashitossicosi (seguita da ipotiroidismo per infiltrazione fibrotica)
- Tiroidite da amiodarone
- Tiroidite post-attinica
- Tiroidite da Citochine (alfa- interferone)
- Manipolazione chirurgica della ghiandola
- Iodio indotto (mdc) se l'esposizione allo iodio è cronica o se ha una lunga emivita biologica.

Ipertiroidismo ad ALTA captazione di radioiodio

Indicativo di sintesi ormonale ex novo:

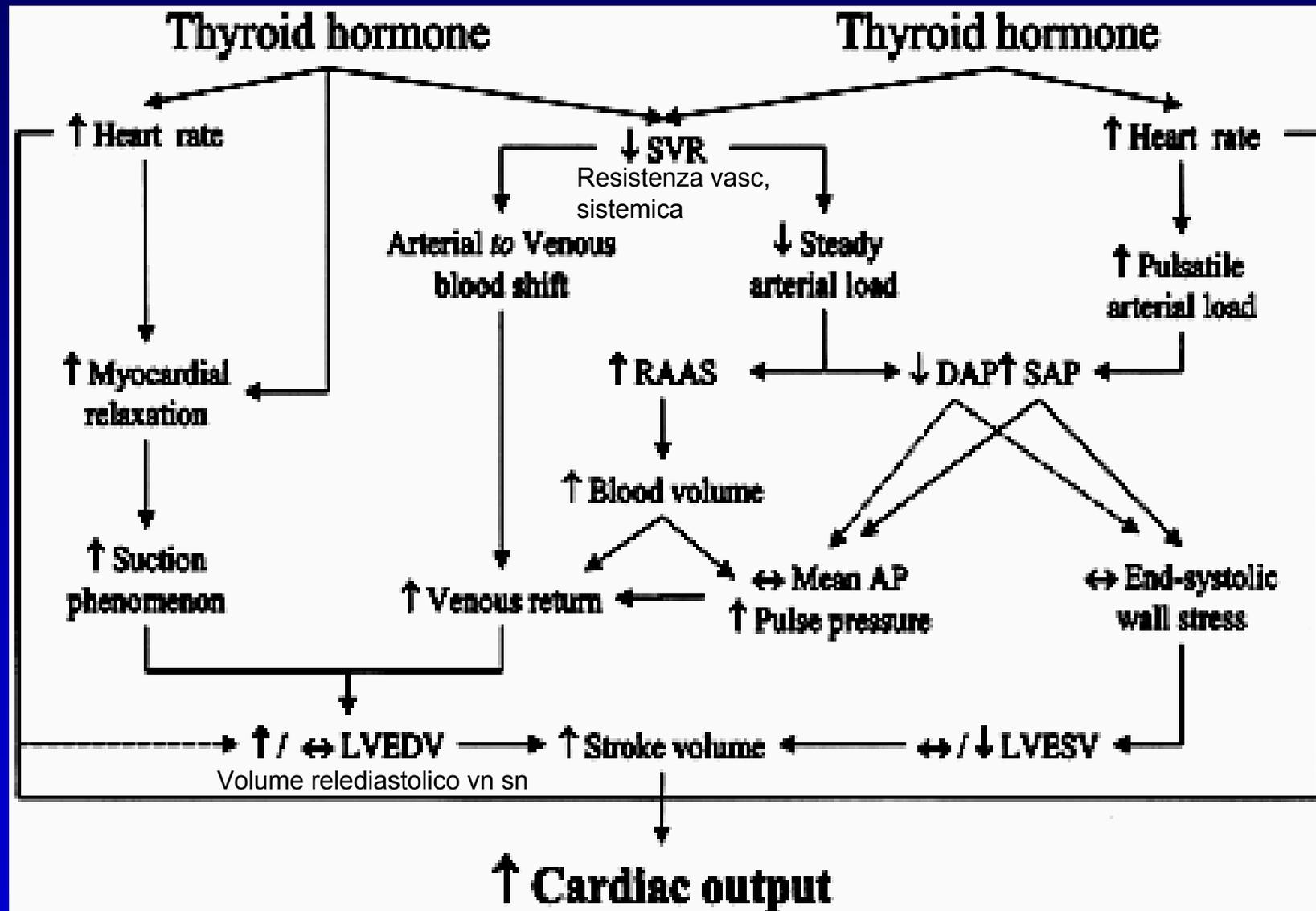
- Basedow
- Adenoma tossico o gozzo multinodulare tossico
- Iodio indotto (mdc) se è trascorso un tempo sufficiente perchè la maggior parte dello iodio somministrato sia escreto
- Malattie del trofoblasto e k delle cellule germinali
- Ipertiroidismo TSH mediato:
 - o neoplastico (adenoma ipofisario)
 - o non neoplastico (resistenza del feedback ipofisario agli ormoni tiroidei)

Fattori predisponenti del Morbo di Basedow-Graves

La suscettibilità al Morbo di Basedow-Graves è determinata da vari fattori di tipo genetico, ambientale ed endogeni, che sono responsabili del manifestarsi dell'autoreattività dei linfociti T e B nei confronti del TSHr.

I meccanismi coinvolti, peraltro, sono ancora indeterminati.

Paradigma fisiopatologico dei meccanismi tramite i quali l'output cardiaco in condizioni di riposo è > nell'ipertiroidismo subclinico



Terapia farmacologica dell'ipertiroidismo-2

Fattori che favoriscono la remissione:

- abolizione del fumo
- Negativizzazione di AbTSHrec
- Assenza di AbTSHrec
- Piccolo gozzo

Monitorare formula leucocitaria

- Durata terapia:
 - raggiungimento dell'eutiroidismo in 3-8 settimane
 - 12-18 mesi (se non si verifica remissione valutare altre opzioni terapeutiche)

Quale metodologia di fronte ad un/una paziente ipertiroidico/a ?

- Esame obiettivo (sempre)
- Valutare se la patologia è isolata oppure si verifica in un/una paziente già ammalato (es. cardiopatie, ecc.)
- Valutare il rischio di complicanze (cardiache, neurologiche, ecc)
- Valutare l'età anagrafica e biologica
- Definire, in termini clinici, la causa più probabile
- Valutare fattori di confondimento (altre patologie, farmaci, es. diagnostici precedenti)
- Valutare se effettuare una terapia sintomatica in attesa di definire la diagnosi
- Valutare se consultare uno specialista