34. Fisiopatologia endocrina

II edizione

(vale per tutto il capitolo)

34. Fisiopatologia endocrina....1073
34.1. Valutazione dello status ormonale....1075
34.1.1. Classificazione delle alterazioni endocrine....1075
34.1.2. Determinazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni....1076
34.1.3. Valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisario....1077
34.2. Disfunzioni dell'asse ipotalamo-endocrino....1078
34.2.1. Rapporti dell'ipotalamo con altre funzioni cerebrali....1078
34.2.2. Disfunzioni ipotalamiche....1078
34.2.3. Insufficienza ipofisaria....1079
34.2.4. ADH e diabete insipido....1080
34.2.5. Ormone della crescita (growth hormone, GH)....1081
34.2.6. Ormoni tiroidei....1083
34.2.7. Ormoni surrenalici....1086
34.3. Pancreas endocrino....1090
34.4. Principali fonti utilizzate....1091

34.1. *Valutazione dello* status *ormonale*

Lo *status* ormonale viene valutato misurando:

- i livelli plasmatici di uno o più ormoni
- l'escrezione urinaria dell'ormone stesso o di un suo metabolita
- la velocità di increzione in circolo
- percentuale di ormone legato ed ormone libero
- i livelli di recettori
- effetti particolari dell'azione dell'ormone su organi o tessuti bersaglio

34.1.1. Classificazione delle alterazioni endocrine

- *Stati di deficienza*
- *Eccesso di ormoni*
- *Produzione di ormoni anomali*
- *Resistenza agli ormoni*
- *Malattie endocrine multi-sistemiche*

34.1.2. Determinazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni

- Solo in alcuni casi il livello ormonale è relativamente costante (es.: T3 e T4) e quindi la semplice misurazione di livelli plasmatici isolati fornisce un quadro attendibile del relativo *status* ormonale

- In alcuni casi la struttura dell'ormone è particolarmente complessa e non tutte le forme presenti nel plasma sono ugualmente attive (es.: ormone luteinizzante,LH, ed ormone paratiroideo, PTH) e quindi è importante fare valutazioni che descrivano l'attività dell'ormone più che la sua mera quantità

- Alcuni ormoni non sono liberi nel plasma ma legati ad un trasportatore: la frazione attiva (solitamente < 1%) è quella libera, spesso difficilmente misurabile direttamente. La concentrazione attiva viene quindi dedotta indirettamente dalla concentrazione totale dell'ormone e dalla concentrazione del trasportatore

- In altri casi gli ormoni vengono secreti in maniera pulsante (testosterone ad esempio) perciò è necessario mediare i valori ottenuti da campioni prelevati in successione

- Alcuni ormoni hanno una fluttuazione nel plasma circadiana (es.: cortisolo) od altrimenti ciclica (es.: ormoni sessuali nella donna) ed il loro livello deve essere valutato in funzione dell'orario o della fase del ciclo

  Nel caso degli ormoni sessuali femminili occorre tener conto anche dell'età (pre-menopausa *versus* età fertile *versus* post-menopausa)

- Lo spettro dei valori normali nella popolazione è spesso molto ampio. Quindi il valore misurato in dato individuo può essere ridotto della metà o raddoppiato rispetto al suo valore normale e pure rimanere nell'ambito dei valori normali per la popolazione. La valutazione contemporanea di altri ormoni correlati può ovviare al problema

34.1.3. Valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisario

I livelli plasmatici degli ormoni steroidei e tiroidei variano tra:

- 1 nmol/L a 1 µmol/L

I livelli plasmatici degli ormoni peptidici variano tra:

- 1 pmol/L a 1 nmol/L

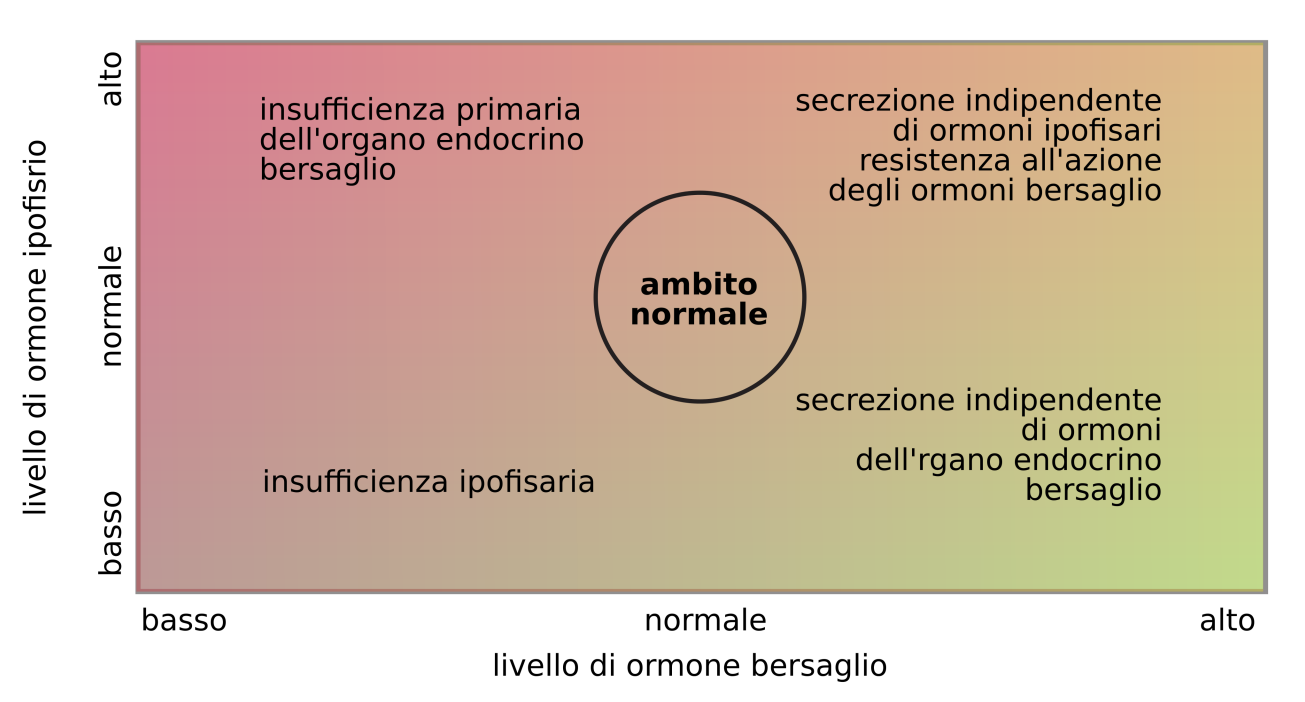


Figura 34.1. Alterazioni primarie e secondarie

34.2. Disfunzioni dell'asse ipotalamo-endocrino

34.2.1. Rapporti dell'ipotalamo con altre funzioni cerebrali

La regolazione della funzione ipotalamo-ipofisaria è molto complessa, giacché, oltre che dalle lesioni sopra ricordate, la funzione ipotalamica può essere influenzata da impulsi derivanti da altre parti del cervello

- es.: l'assunzione della posizione eretta agisce sui barocettori che inviano impulsi all'ipotalamo e portano a secrezione di ormone antidiuretico (ADH), che causa ritenzione d'acqua e aumento del volume ematico
- lo *stress* può inibire nei bambini la liberazione di ormone della crescita con ritardo di accrescimento
- nelle giovani ragazze, lo *stress* può provocare iper-prolattinemia o amenorrea

34.2.2. Disfunzioni ipotalamiche

L'ipotalamo può essere colpito da molti processi patologici e gli effetti possono essere molto diversi in dipendenza delle funzioni interessate:

- obesità dovuta a iperalimentazione
- sonnolenza o in alternativa, iperattività
- incapacità di mantenere la temperatura corporea; ci può essere tanto ipotermia quanto ipertermia
- diabete insipido dovuto a deficienza di ADH (ormone antidiuretico)
- ipo-gonadismo ipo-gonadotropico per deficiente formazione di ormone liberante gonadotropine (GnRH)
- iper-secrezione di prolattina da parte dell'ipofisi per deficiente formazione di fattore inibente la liberazione di prolattina (PIF). Ciò può causare amenorrea e galattorrea nella femmina, affievolimento della libido e talvolta impotenza nel maschio
- disturbi visivi dovuti a compressione del chiasma ottico
- ipo-tiroidismo e, raramente, ipo- o iper-corticalismo
- nanismo dovuto a difetto di ormone liberante l'ormone della crescita (GHRH)

34.2.3. Insufficienza ipofisaria

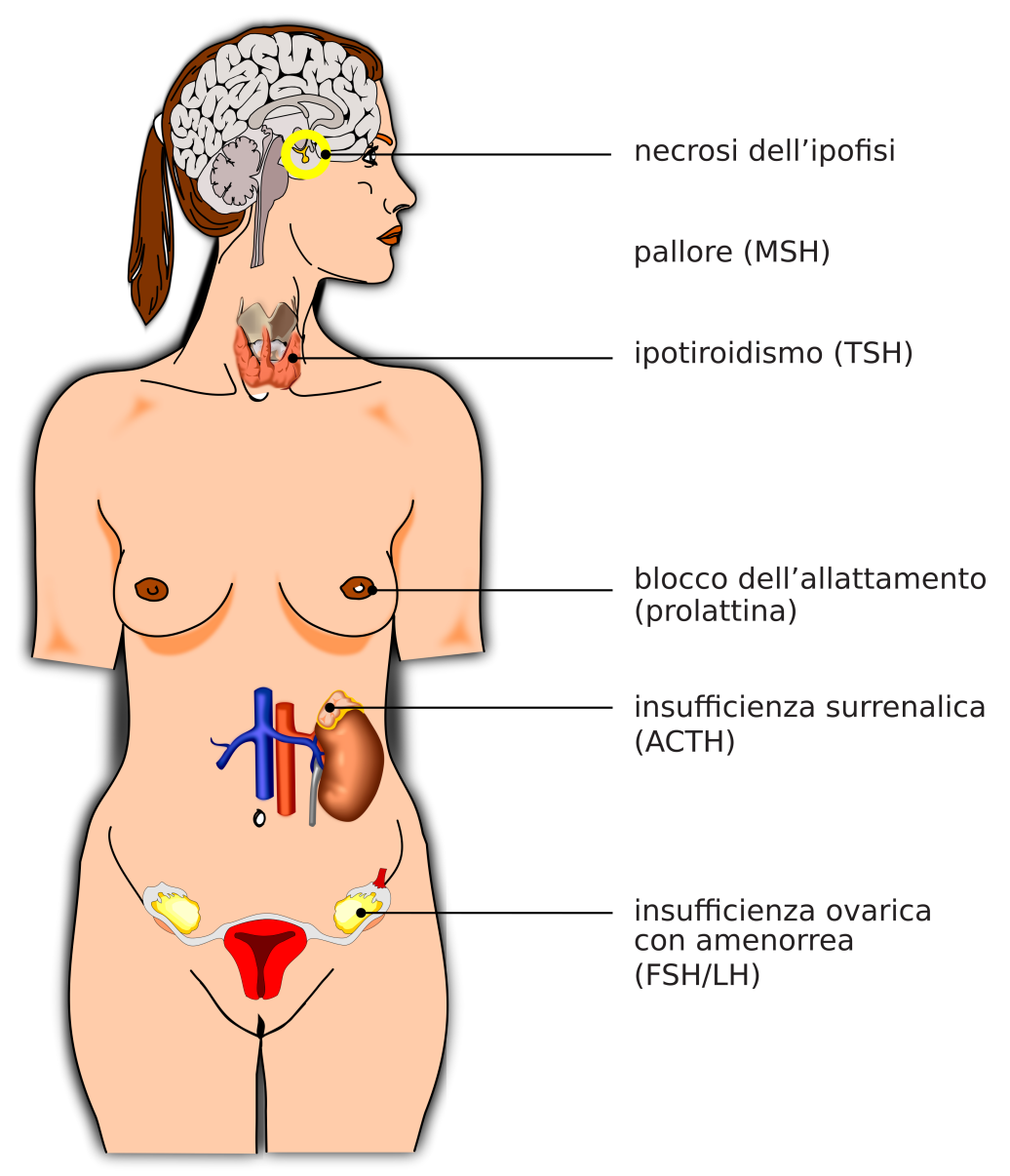


Figura 34.2. Ipo-pituitarismo, effetti clinici. MSH: melanocyte stimulating hormone, *ormone melano-stimolante; TSH:* thyroid stimulating hormone, *tireotropina; ACTH:* adrenocorticotropic hormone, *corticotropina; FSH:* follicle stimulating hormone, *ormone follicolo-stimolante; LH:* luteinizing hormone, *ormone luteinizzante*

La presenza di uno o più quadri clinici dipende dall'estensione del danno funzionale

I quadri clinici coinvolgendo l'asse degli ormoni gonadici sono assai diversi in maschi e femmine

34.2.4. ADH e diabete insipido

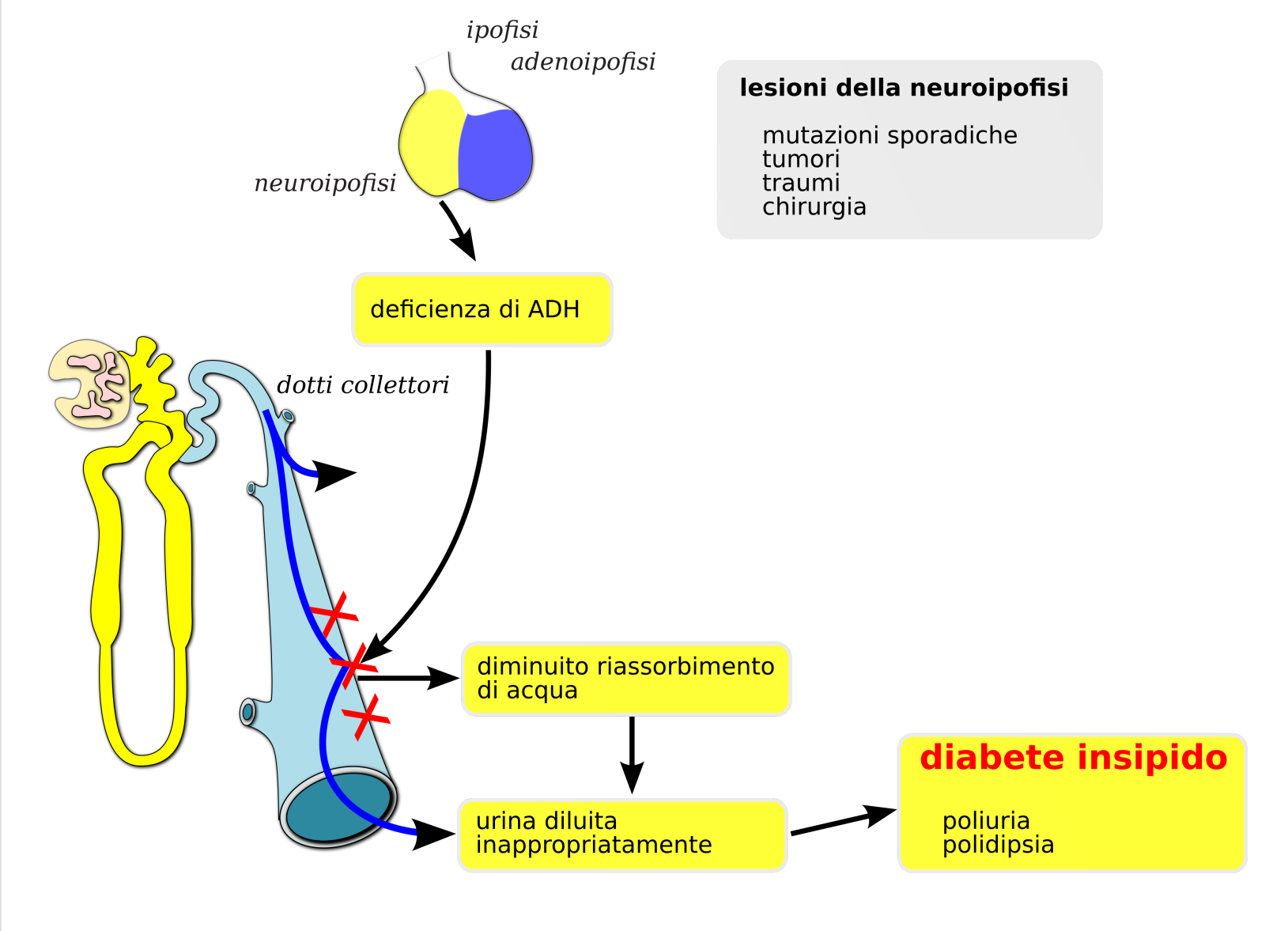


Figura 34.3. Diabete insipido

Il termine insipido deriva dalla definizione che ne diedero gli antichi egizi per differenziarlo dal diabete mellito in cui le urine sono dolci contenendo glucoso

34.2.5. Ormone della crescita (*growth hormone*, GH)

Deficit di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) nell'adulto

La deficienza di GH ad insorgenza nell'adulto è quasi sempre dovuta ad una malattia ipofisaria

Questi pazienti presentano

- aumentato rischio di morte per malattia cardiovascolare
- aumentata massa grassa
- ridotta massa e forza muscolare
- ridotta densità ossea
- alti livelli di lipidi serici
- riduzione della libido ed altre disfunzioni sessuali
- emotività alterata

La terapia sostitutiva con GH ricombinante non ha tuttavia risolto tutti i problemi a fronte anche di effetti collaterali molto forti che spesso ne hanno imposto la sospensione

Variazioni di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) nel bambino

Il deficit di GH nel bambino porta a nanismo armonico. Può essere controllato con terapia sostitutiva con GH ricombinante

L'eccesso di GH nel bambino porta a gigantismo. Non può essere controllato

Eccesso di produzione di ormone GH nell'adulto

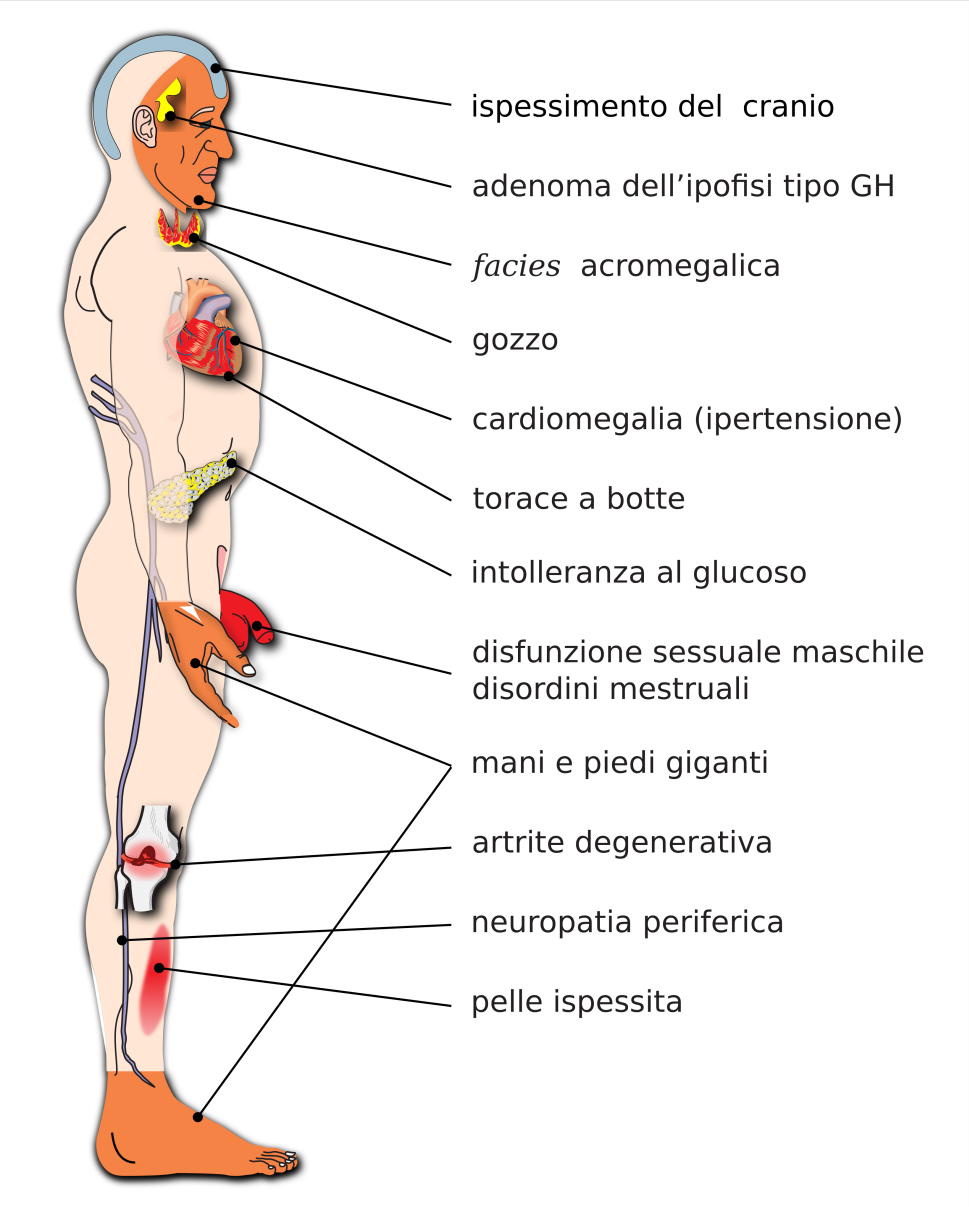
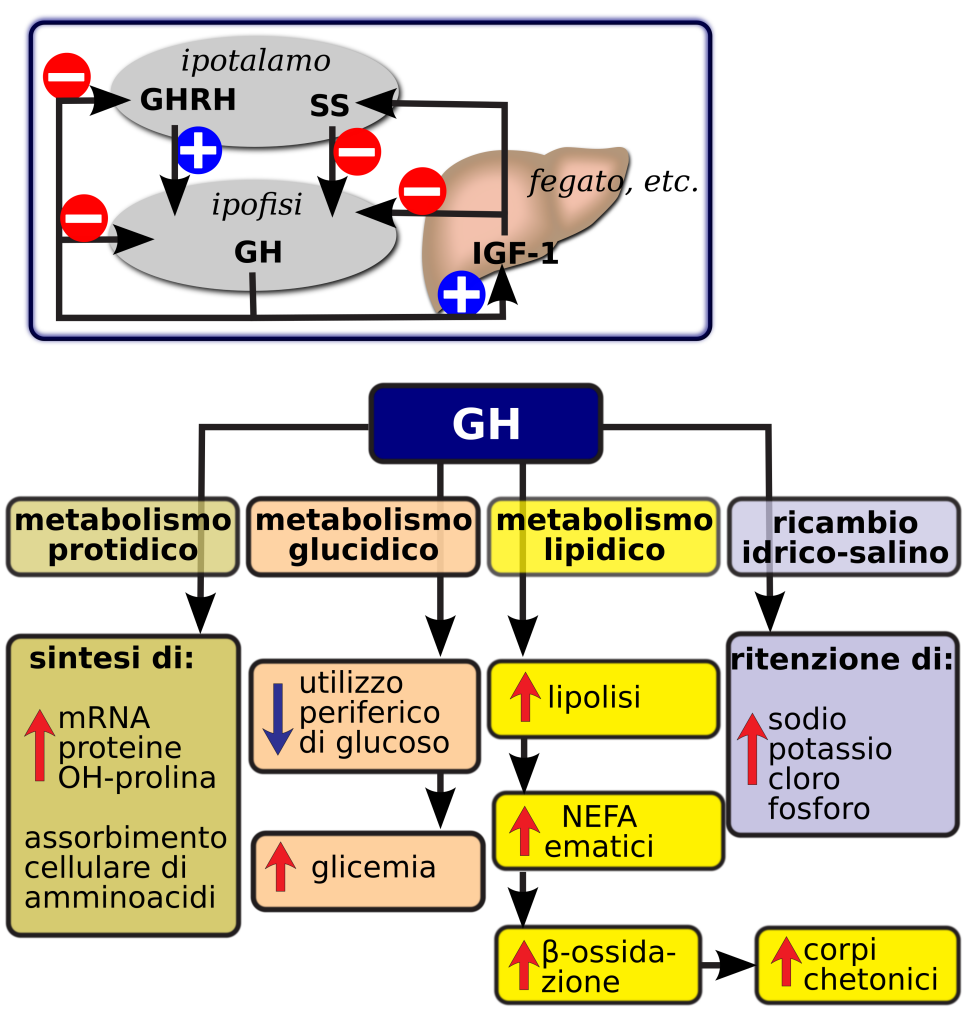


Figura 34.4. Acromegalia. Aspetti clinici (dx.)

Figura 34.5. Fisiopatologia dell'ormone della crescita (in basso). GH: growth hormone*; SS: somatostatine; IGF:* insulin like growth factor



34.2.6. Ormoni tiroidei

Ipo-tiroidismo

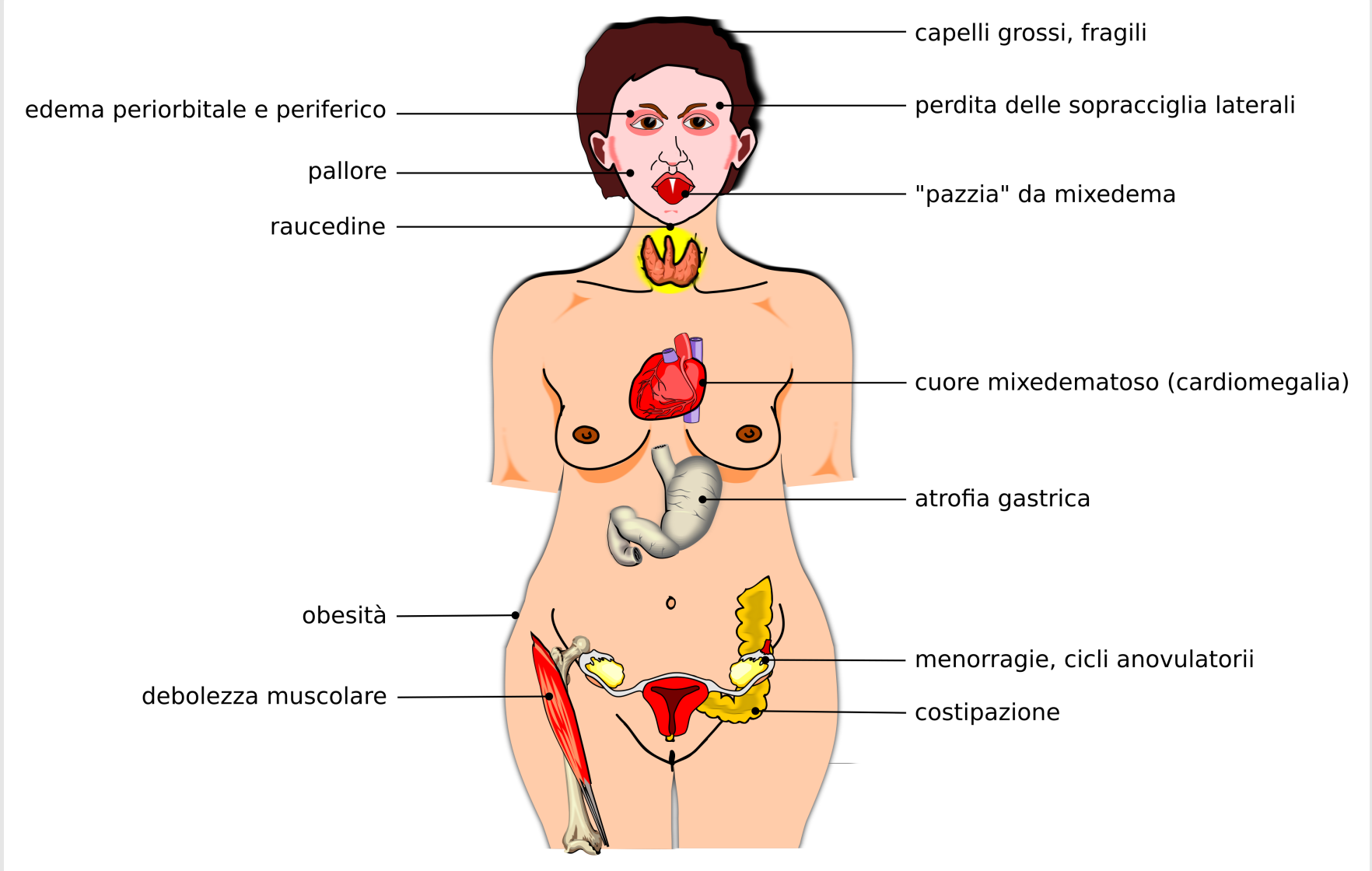
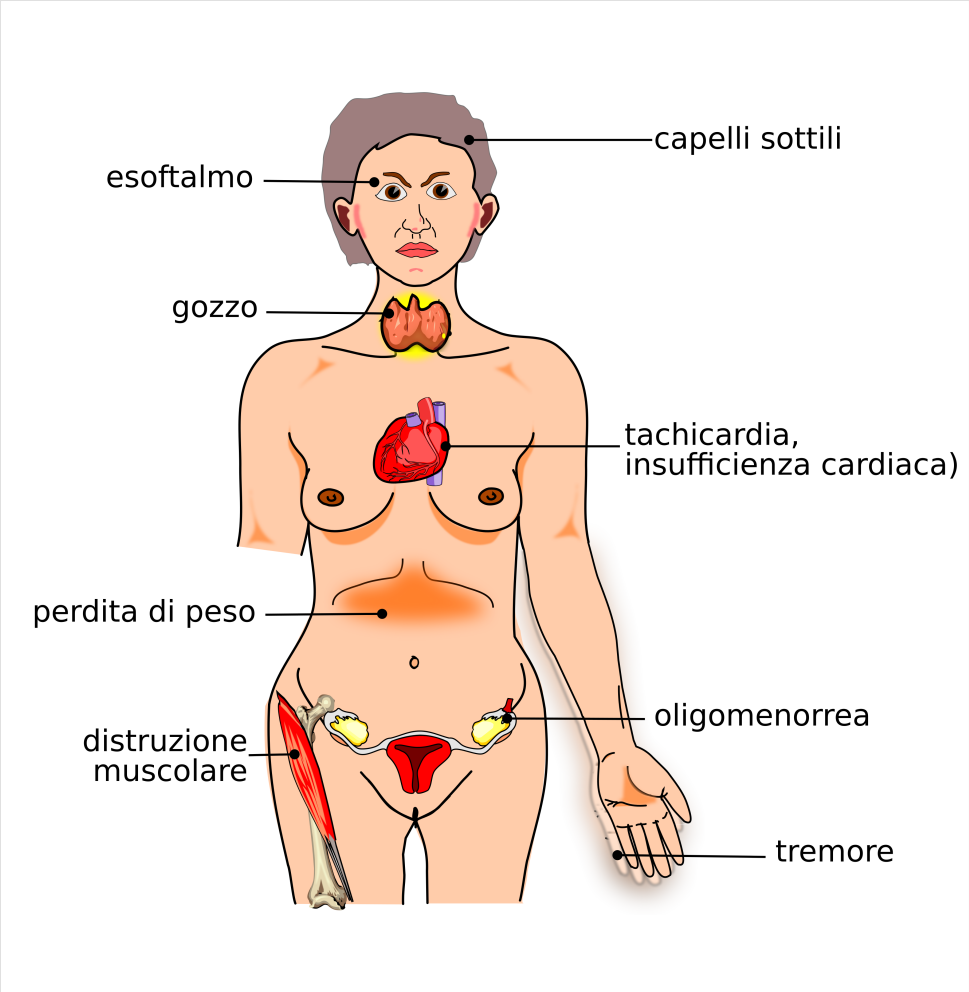


Figura 34.6. Ipo-tiroidismo, sintomi clinici

Iper-tiroidismo



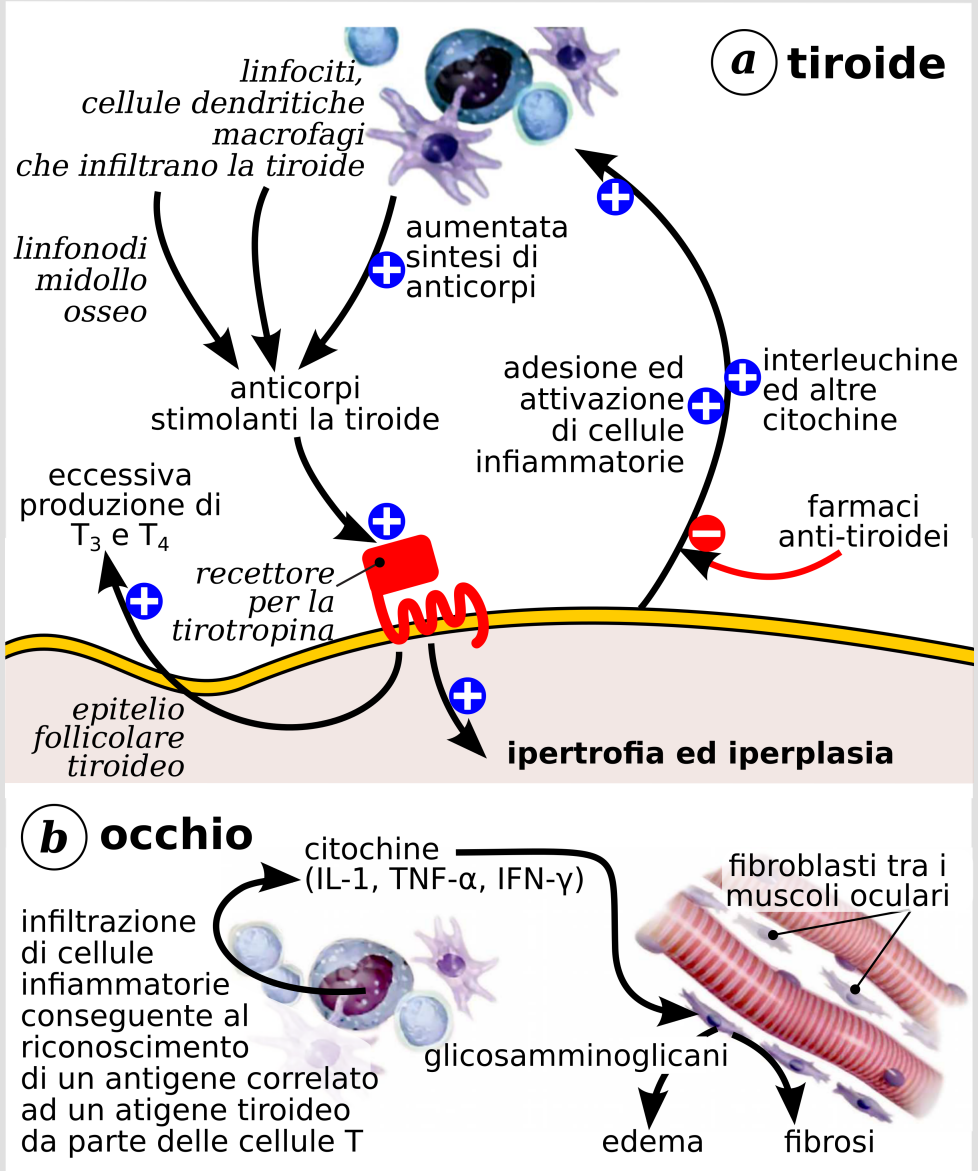


Figura 34.7. Iper-tiroidismo: morbo di Graves, clinica (in alto)

Figura 34.8. Iper-tiroidismo: a) morbo di Graves, meccanismo patogenetico tiroideo; b) patogenesi delle lesioni oculari. Liberamente tratto da Weetman (2000) (a dx.)

Iper-paratiroidismo

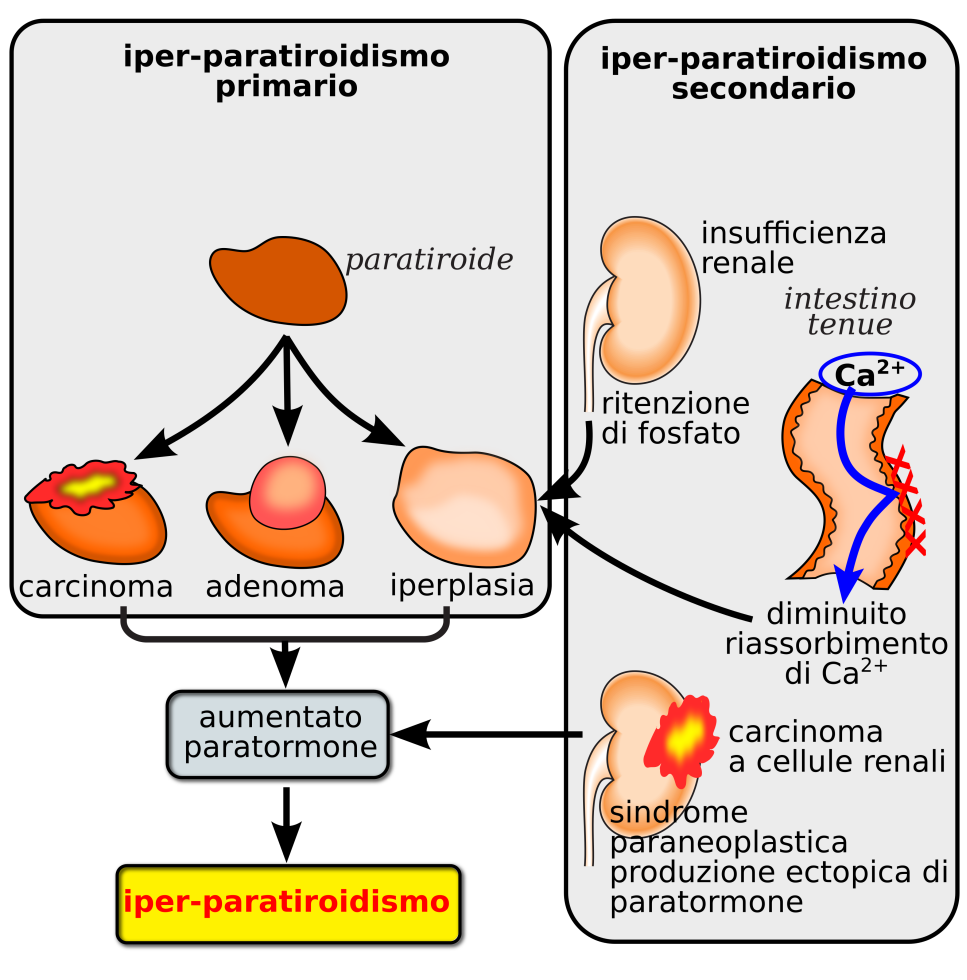


Figura 34.9. Ormone paratiroideo.
Liberamente tratto da: Rubin (1994)

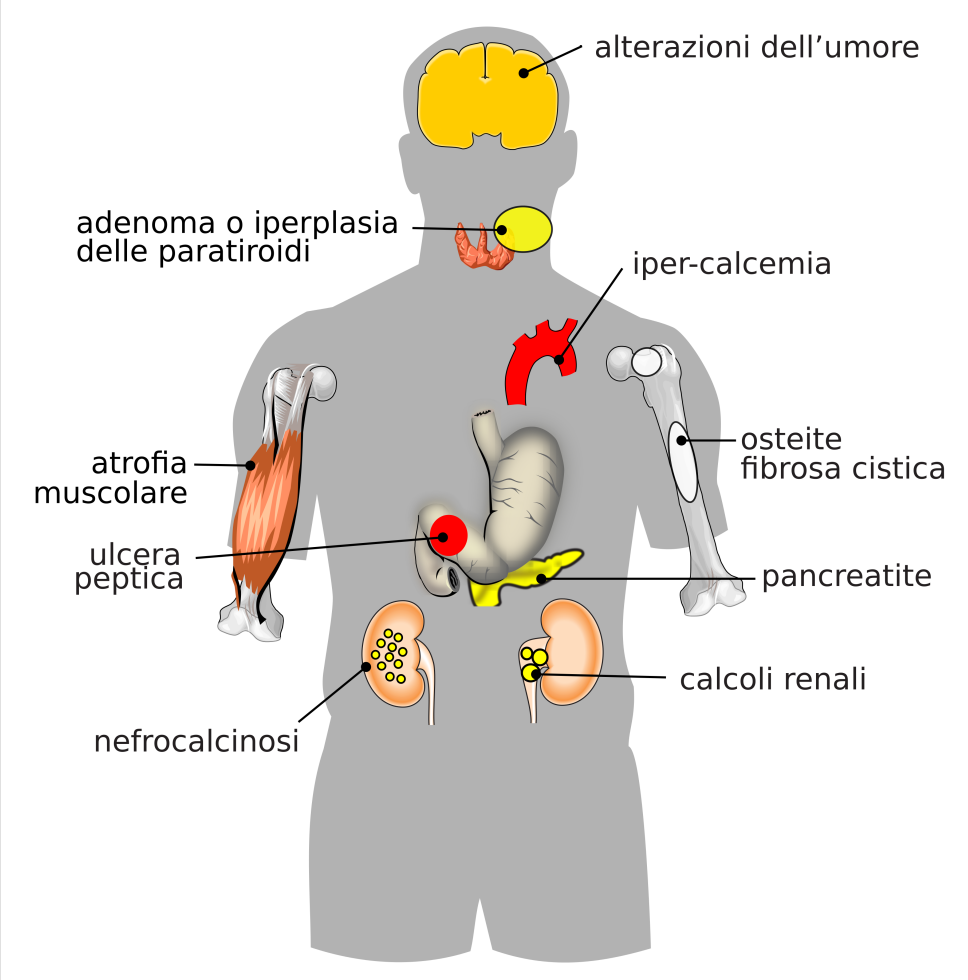


Figura 34.10. Aspetti principali dell'iper-paratiroidismo.
Liberamente tratto da: Rubin (1994)

34.2.7. Ormoni surrenalici

Iper-surrenalismo

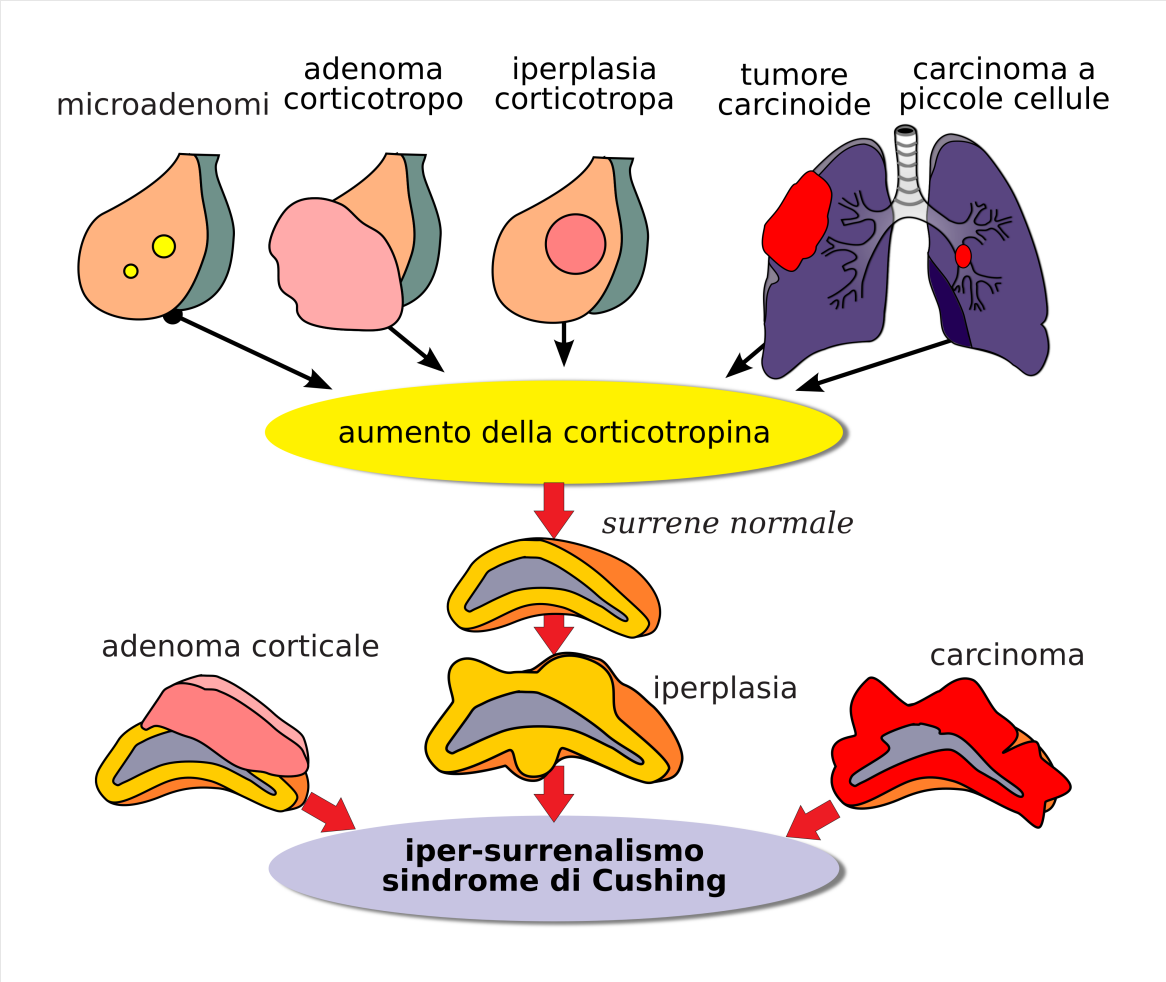


Figura 34.11. Sindrome di Cushing: patogenesi
Da Rubin (1994), modificato

Le due principali condizioni patologiche dell'iper-surrenalismo o sindrome di Cushing:

- corticotropina-dipendente (malattia di Cushing)
- corticotropina indipendente

Sindrome di Cushing: quadro clinico

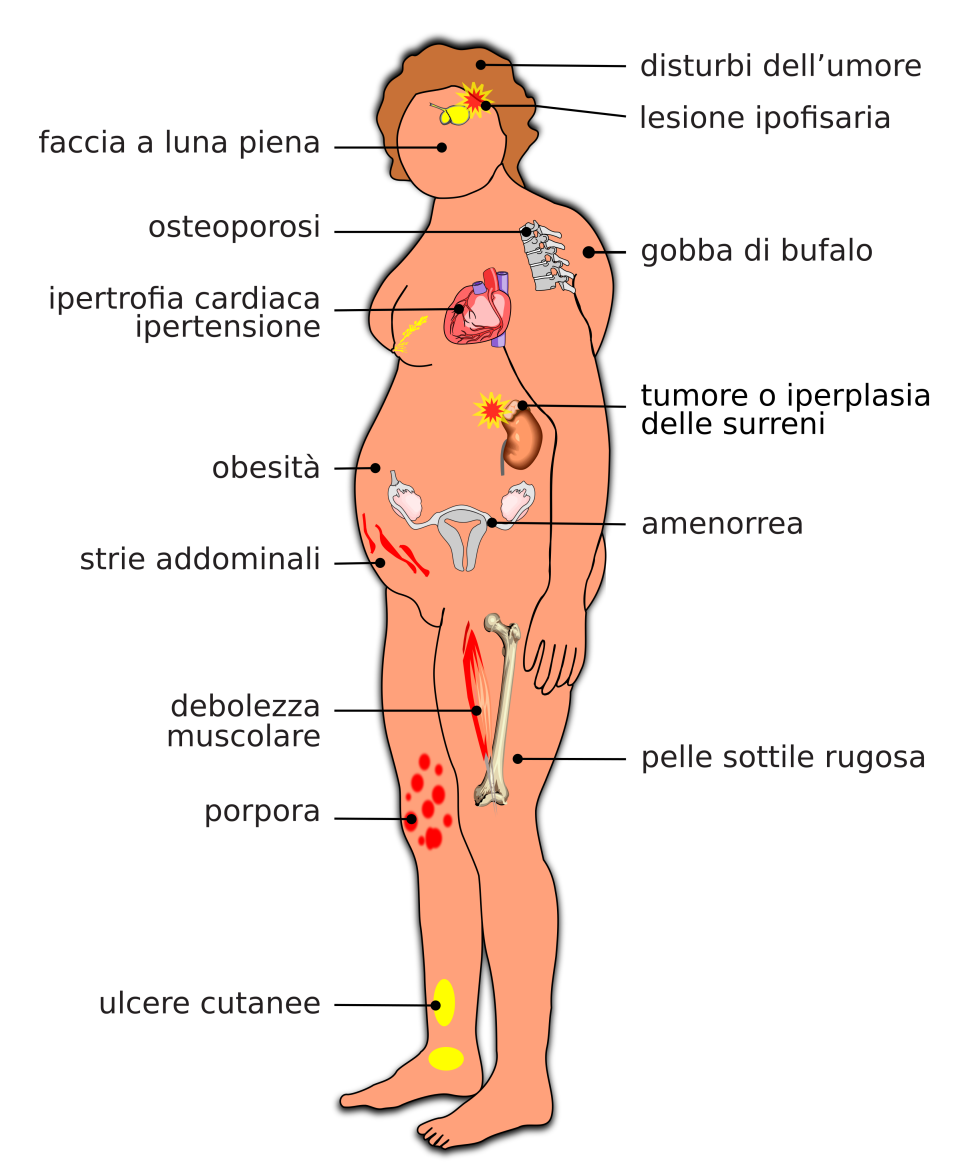


Figura 34.12. Aspetti clinici della sindrome di Cushing

La sindrome di Cushing è spesso iatrogena dovuta alla somministrazione di ormoni steroidei (cortisonici) a dosi farmacologiche assai superiori alle dosi fisiologiche ormonali

Tra gli altri effetti collaterali una terapia cortisonica di lunga durata provoca la soppressione della produzione endogena di ACTH con conseguente ipotrofia surrenalica

Se la terapia viene interrotta bruscamente il soggetto si trova nella incapacità di produrre livelli di ormoni surrenalici normali, con conseguente ipo-surrenalismo anche grave

Una interruzione lenta della terapia da tempo all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene di riprendere il normale trofismo

iper-aldosteronismo

☞ L'iper-aldosteronismo è una sindrome associata con iper-secrezione del principale ormone surrenalico mineralcorticoide: l'aldosterone

L'iper-aldosteronismo primario più comune è dovuto ad un adenoma secernente del surrene (sindrome di Conn) o a iperplasia nodulare del surrene

☞
- iper-aldosteronismo primario: stimolo per la eccessiva produzione dalla ghiandola surrenale stessa: non dipende da angiotensina II
- iper-aldosteronismo secondario: lo stimolo per la iper-secrezione è extra-surrenalico: dipende da angiotensina II

☞ La continua secrezione di aldosterone
- aumenta la secrezione di tubulare di potassio ed H^+ provoca deplezione di potassio ed Ipo-kaliemia
- aumento della ritenzione di sodio provoca ipertensione
- deplezione di potassio provoca alterazioni muscolari: debolezza
- diminuzione della capacità di concentrazione delle urine: poliuria e polidipsia
- danni cardiaci da ipertensione ed alterazioni elettrocardiografiche dovute alla diminuzione di potassio

Ipo-surrenalismo

L'ipofunzione delle surrenali include tutte le situazioni nelle quali la secrezione di ormoni steroidei è al di sotto delle richieste del corpo

Si divide in:

- *primaria: incapacità primaria delle surreni di elaborare quantità sufficienti di ormone (**morbo di Addison**) causata da:*
  - distruzione anatomica della ghiandola (autoimmune, chirurgica, da causa infettiva, emorragie metastasi)
  - incapacità metabolica (congenita, da agenti citotossici)
- *secondaria: incapacità primaria di elaborare ACTH, con conseguente incapacità secondaria delle surreni di elaborare ormoni steroidi causata da:*
  - ipo-pituitarismo
  - soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario (steroidi esogeni, steroidi endogeni ectopici da tumori)

Morbo di Addison: effetti principali

- eccesso di ACTH (pigmentazione pelle e mucose)
- assenza di effetto anabolizzante (debolezza, perdita di peso)
- ipotensione

34.3. Pancreas endocrino

- Il pancreas endocrino è costituito da circa 1 milione di unità microscopiche, le isole di Langerhans, ciascuna delle quali è composta da diversi tipi di cellule
  - le cellule α (15-20%) producono il glucagone
  - le cellule β (70% circa delle cellule insulari) producono ed immagazzinano insulina
  - le cellule δ (5-10%) contengono somatostatina, che inibisce il rilascio del glucagone e dell'insulina
  - le cellule PP (1-2%), presenti anche nel pancreas esocrino, producono un polipeptide che svolge diverse funzioni in ambito gastro-intestinale: stimolazione della secrezione di enzimi, inibizione della motilità intestinale
- Le due principali condizioni patologiche che interessano le isole di Langerhans sono
  - diabete mellito
  - tumori delle cellule insulari

34.4. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) Robbins pathologic basis of disease. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Jameson , J.L. (2008) Principles of endocrinology. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2187-2195

Jameson, J.L., Weetman, A.P. (2008) Disorders of the thyroid gland. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2224-2247

Melmed, S., Jameson, J.L. (2008) Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus . In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2195-2216

Robertson, G.L. (2008) Disorders of the neurohypophysis. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2217-2224

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia

Weetman, A.P. (2000) Grave's disease. New. Engl. J. Med. 343, 1236-1248

Williams, G.H., Dluhy, R.G. (2008) Disorders of the adrenal cortex. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2247-2269