

Uno Sguardo alla Storia

Harvey Williams Cushing e l'adenoma basofilo dell'ipofisi

Roberto Toni

Centro di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,
Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Nel 1912 il neurochirurgo e letterato americano Harvey Williams Cushing descrisse, in una memorabile monografia (1), il caso di una giovane paziente, Minnie G. di 23 anni, a lui inviata nel dicembre 1910 presso il *Johns Hopkins Hospital* di Baltimora (Figura 1A). La paziente si presentava con amenorrea secondaria associata ad obesità centripeta dolente confinata al volto (*facies lunaris*), al collo (fossa sovraclavicolare e colonna cervicale) e al tronco (addome, pelvi e mammelle), definita da Cushing *adiposis dolorosa*, in analogia alla lipomatosi dolorosa di Dercum, che oggi conosciamo quale disordine autosomico dominante, dove solo il volto e le mani sono risparmiati dai lipomi. Al quadro si associava un gibbo, che produceva una riduzione della statura, arti sottili con debolezza muscolare, ipertricosi, strie purpuree toraco-addominali (*striae rubrae*), *facies pletorica* ed eritemato-cianotica, stomatite aftosa, epigastralgia, epistassi, iperpigmentazione palpebrale, inguinale, pubica e areolare, cute secca e grinza (c.d. atrofia cutanea a "carta di sigaretta"), acrocianosi, ipertensione arteriosa sisto-diastolica con segni e sintomi di ipertensione endocranica (cefalea fronto-orbitaria con nausea e vomito, diplopia, papilledema, lieve esoftalmo, tinni-

to), in presenza di sella turcica radiograficamente nella norma ma diffusa rarefazione ossea cranica, policitemia e leucocitosi neutrofila (Figura 1B e C). Cushing considerò questo quadro clinico compatibile con una "sindrome polighiandola-

re", in relazione all'associazione di ipofunzione ipofisaria, in grado di inibire le gonadi (amenorrea) e bloccare il metabolismo (obesità e bassa statura), con irsutismo, già noto al tempo in soggetti affetti da neoplasia surrenalica. L'ipotesi di

THE PITUITARY BODY AND ITS DISORDERS

CLINICAL STATES
PRODUCED BY DISORDERS OF THE
HYPOPHYSIS CEREBRI

BY
HARVEY CUSHING, M.D.
ASSOCIATE PROFESSOR OF SURGERY THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
PROFESSOR OF SURGERY (ELIOT) HARVARD UNIVERSITY

AN AMPLIFICATION OF THE HARVEY LECTURE
FOR DECEMBER, 1910

20 ILLUSTRATIONS



PHILADELPHIA & LONDON
J. B. LIPPINCOTT COMPANY



FIG. 283.—Case XLV. Showing small stature, adiposity, cyanosis, purple lines, atrophy.



FIG. 281.—Case XLV. Showing hypertrophy of lip and forehead.

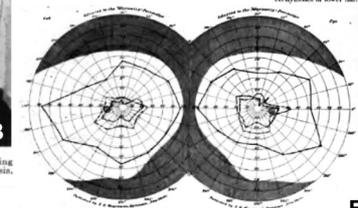


FIG. 282.—Case XLV. Fields with constriction and color interlacing.

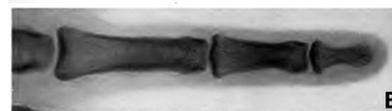


FIG. 284.—Case XLV. X-ray of middle finger (unreduced) showing traces of epiphyseal lines.

Eyes: Slight bilateral exophthalmos, greater on left than right. The optic nerves are congested and show a low grade of choked disc with no atrophic pallor. No present oculomotor palsies, though diplopia has occurred. Fields show constriction, particularly of temporal margins, with interlacing of colors (Fig. 282). Acuity: Left and right 10/40. Epistaxis has been frequent for years, often excessive, with daily nose-bleeds. There has occasionally been a sudden discharge of clear fluid (rhinorrhoea?) in amounts sufficient to soak a handkerchief. Direct examination of pharynx negative.

Figura 1 - A) Frontespizio della monografia del 1912 di Cushing. B) Minnie G. Si noti l'*habitus* tipico dell'ipercorticosurrenalismo, che Cushing mette in relazione con i tumori primitivi del surrene (adenoma, carcinoma), la presenza di alterato metabolismo osseo (linee epifisarie) e la riduzione dell'ampiezza esterna del campo visivo all'indagine perimetrica, come nei casi di lieve emianopsia bitemporale eteronima da compressione chiasmatica. C) Distrofia cutanea vasomotoria periferica di Minnie G, pubblicata solo nel lavoro del 1932 sul *Bulletin*.

Uno Sguardo alla Storia

“sindrome polighiandolare” era una conseguenza dei risultati da lui ottenuti sull’induzione sperimentale in modelli animali di iper- e ipofunzione ipofisaria (azione ipertensiva degli estratti di ipofisi posteriore, cachessia ipofisiopriva fatale, adiposità, poliuria con glicosuria, alopecia, ipogonadismo e atrofia gonadica da ipofisectomia parziale), per le quali aveva coniato nel 1909 i termini di “iperpituitarismo e ipopituitarismo” (2). Cushing aveva inoltre ricordato i dati sperimentali con le evidenze cliniche pubblicate nel periodo 1900-1904 da Babinsky, Froelich e Erdheim sul ruolo dei tumori dell’infundibolo (craniofarigiomi) e dell’ipofisi nel causare la distrofia adiposo-genitale (altrimenti definita *adipositas cerebri*), di cui lui stesso aveva descritto due casi nel 1906 (3), considerandole manifestazioni di ipopituitarismo. Analogamente, aveva interpretato gli studi di Marie e Marinescu (1889-1891) sull’associazione tra adenoma ipofisario (e iperplasia eosinofila) e acromegalia indicativi per iperpituitarismo, in analogia a quanto già proposto nel 1895 dal clinico padovano Massolongo (a differenza di Pierre Marie che considerava l’acromegalia una distrofia da ipofunzione ipofisaria). Solo 20 anni più tardi, nel 1932, Cushing completò l’inquadramento nosologico di Minnie G. in una condizione clinica generale di iperpituitarismo dovuto ad adenoma delle cellule basofile, da lui definito “basofilismo ipofisario” (4) (Figura 2A). Nello stesso anno un endocrinologo e un patologo britannici, Bishop e Close, coniarono l’omonimo “sindrome di Cushing” (5). A supporto della sua tesi Cushing raccolse dalla letteratura internazionale 11 casi analoghi a Minnie (Figura 2B), alcuni corroborati dall’indagine autoptica e isto-

patologia (Figura 2C), dai quali emerge una storia naturale della malattia a decorso fatale (*exitus* per infezioni intercorrenti in 3-7 anni dall’esordio) e un ulteriore caso personale (Figura 2D). Quest’ultimo è il primo di un presunto adenoma corticotropo clinicamente curato solo con irradiazione esterna dell’ipofisi. Nonostante nei 20 anni successivi si accumulero numerose evidenze sull’esistenza di un ormone adrenotropico (ACTH) (Collip JB, 1933) e sul suo possibile ruolo patogenetico nel “basofilismo

ipofisario” (Albright F, 1943), solo nel 1958 Nelson proverà l’esistenza di ipersecrezione ipofisaria di ACTH nei pazienti adrenalectomizzati per sindrome di Cushing (la sindrome di Nelson), utilizzando un rudimentale saggio di bioattività per la corticotropina (6) (Cushing, invece, si era orientato verso un ruolo patogenetico delle gonadotropine). Per quanto riguarda Minnie G., nel 1913 i dati clinici mostrarono una ripresa irregolare della ciclicità, pur in presenza di ipertensione arteriosa e nefropa-

THE BASOPHIL ADENOMAS OF THE PITUITARY BODY AND THEIR CLINICAL MANIFESTATIONS (PITUITARY BASOPHILESM)

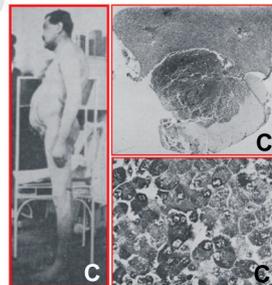
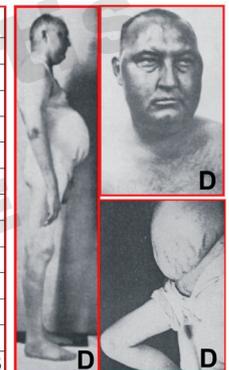
HARVEY CUSHING, M.D.
Professor of Surgery, Harvard Medical School

Introduction. In a long since superseded monograph on the pituitary body and its disorders, published in 1912, a section was devoted to a group of cases which showed peculiar and sundry polyglandular syndromes. It was stated at the time that the term “polyglandular syndrome” implied nothing more than that secondary functional alterations occur in the ductless-gland series whenever the activity of one of the glands becomes primarily affected; and further, that the term, as employed, was restricted to those cases in which it was difficult to tell where the initial fault lay.

That a primary derangement of the pituitary gland, whether occurring spontaneously or experimentally induced, was particularly prone to cause widespread changes in other endocrine organs was appreciated even at that early day, and it was strongly suspected that this centrally placed and well protected structure in all probability represented the master-gland of the endocrine series. The multiglandular hyperplasias of acromegaly, so evident in the thyroid gland and adrenal cortex, were already known, and the no less striking atrophic alterations in these same glands brought about by the counter state of pituitary insufficiency were coming to be equally well recognized. But in spite of these hopeful signs, we were still groping blindly for an explanation of many other disorders, obviously of endocrine origin, like those associated with pineal, parathyroid or suprarenal tumours. Out of this obscurity, those seriously interested in the subject have, step by step, been feeling their way in spite of pitfalls and stumbling blocks innumerable.

The usual method of progression has been somewhat as follows. A peculiar clinical syndrome has first been described by someone with a clarity sufficient to make it easily recognizable by others. This syndrome in course of time has been found to be associated either with a destructive lesion or with a tumefaction primarily involving one or an-

caso	anno	sesso	ipofisi	surrene
Cushing	1919	♀	-	-
Turney	1913	♀	N	iperpl. sn
Anderson	1915	♀	microad. bas.	iperpl. bilat.
Reichmann	1919	♀	sarcoma ?	iperpl. sn.
Zondek	1923	♀	massa fibrosa	N
Oppenheimer	1924	♀	Rx ↑ sella	-
Weber	1926	♀	microad. bas.	N, ↑ midollare
Teel	1931	♀	microad. bas.	iperpl. bilat.
Friedman	1921	♂	-	-
Mooseer	1921	♂	N	N
Raab	1924	♂	microad. bas.	N
Cushing	1930	♂	Rx N sella	-
Wieth-Pedersen	1931	♂	macroad.	iperpl. sn



Acta Medica Scandinavica. Vol. CXXXVII, fasc. VI, 1950.

From the Medical Department of the College of Medical Evangelists, Los Angeles, (Calif.) U.S.A.

The so-called Cushing's Syndrome, its History, Terminology and Differential Diagnosis

By
JULIUS BAUER, M. D.,
Los Angeles, (Calif.)

(Submitted for publication January 31, 1950)

Figura 2 - A) Frontespizio dell’articolo di Cushing sul *Bulletin* del 1932. B) Paziente citato da Cushing e studiato a Praga nel 1924 nella clinica di Biedl (noto per la complessa sindrome neuroendocrina a carattere autosomico recessivo di Laurence-Moon-Biedl-Bardet) da William Raab. Si noti la presenza di microadenoma ipofisario (ingrandimento x9), che comprime la neuroipofisi, caratterizzato da cellule basofile multinucleate (ingrandimento x850), riconosciuto dal patologo EJ Kraus. C) Paziente studiato da Cushing al Brigham Hospital di Boston nel 1930. Cushing tentò di trattare la poliuria con iniezioni di estratto di ipofisi posteriore, senza successo e la supposta patologia ipofisaria con 4 sedute di irradiazione esterna, che ridussero rapidamente un’ampia infezione cutanea, la polidipsia, la glicosuria, l’iperiperglicemia e favorirono una ripresa del benessere generale. D) Frontespizio dell’articolo di Julius Bauer che introduce il termine “morbo di Cushing”. E) Tabella riassuntiva dei 13 pazienti analizzati da Cushing nel lavoro del 1932 sul *Bulletin*. - : nessun dato; N: normale; iperpl: iperplasia; sn: sinistro; bilat: bilaterale; microad bas: microadenoma basofilo; macroad: macroadenoma; Rx: radiografia; ↑: aumento dimensionale.

tia ipertensiva; inoltre, nel 1932 sarebbe stata ancora in discrete condizioni, sopravvivendo sino al 1958. L'inusuale lunghezza della sua storia clinica (48 anni) e il fatto che il suo certificato di morte non menzionasse la sindrome di Cushing hanno fatto pensare alla risoluzione di un adenoma corticotropo a seguito di infarto spontaneo. Tuttavia la presenza di iperpigmentazione alle sopracciglia e in aree usualmente non fotoesposte (spalle, dorso) ha suggerito potesse trattarsi di lentiginosi tipica della displasia micronodulare pigmentata del surrene, che in rari casi può regredire spontaneamente (7). Nel 1950 il clinico austriaco Julius Bauer per primo propose di definire la sindrome di Cushing da iperfunzione ipofisaria come "morbo di Cushing" (Figura 2E). Questa classificazione, ormai accettata a livello internazionale, sta registrando un'ulteriore trasformazione, specie nella letteratura anglosassone, dove si tende oggi a parlare di "sindrome di Cushing ipofisaria vs

sindrome di Cushing surrenalica vs sindrome di Cushing ectopica". Per la forma ectopica si deve ricordare che nel 1928 WH Brown pubblicò il caso di una paziente con diabete, irsutismo (c.d. "donne barbute diabetiche") e rapido decorso all'*exitus* (5 mesi dal ricovero), nella quale fu identificato un carcinoma bronchiale (8), che oggi sappiamo essere la fonte più frequente di ACTH ectopico. Tuttavia Cushing, nel lavoro del 1932, aveva già citato un caso di Reichmann del 1919 con una lesione ipofisaria "sarcomatosa a piccole cellule" e ipercorticosurrenalismo (Figura 2B), giudicato "atipico" per la presenza di emaciazione al posto dell'obesità, deceduto rapidamente per complicanze chirurgiche. Poiché nei casi ectopici sostenuti da carcinoma l'obesità può essere sostituita da emaciazione e rapido decorso all'*exitus*, non si può escludere che il caso di Reichmann citato da Cushing fosse in realtà una forma ectopica.

Bibliografia

1. Cushing H. The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1912.
2. Cushing H. The hypophysis cerebri. Clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism. JAMA 53: 249, 1909.
3. Cushing H. Sexual infantilism with optic atrophy in cases of tumor affecting the hypophysis cerebri. J Nerv Ment Dis 33: 704, 1906.
4. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 50: 137, 1932.
5. Bishop PMF, Close HG. A case of basophil adenoma of the anterior lobe of the pituitary: "Cushing's syndrome". Guy's Hosp Rep 82: 143, 1932.
6. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB Jr, Matson DD, Emerson K Jr, Thorn GW. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. N Engl J Med 259: 161, 1958.
7. Carney JA. The search for Harvey Cushing's patient, Minnie G., and the cause of her hypercortisolism. Am J Surg Pathol 19: 100, 1995.
8. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: "diabetes of bearded women". Lancet 212: 1022, 1928.