

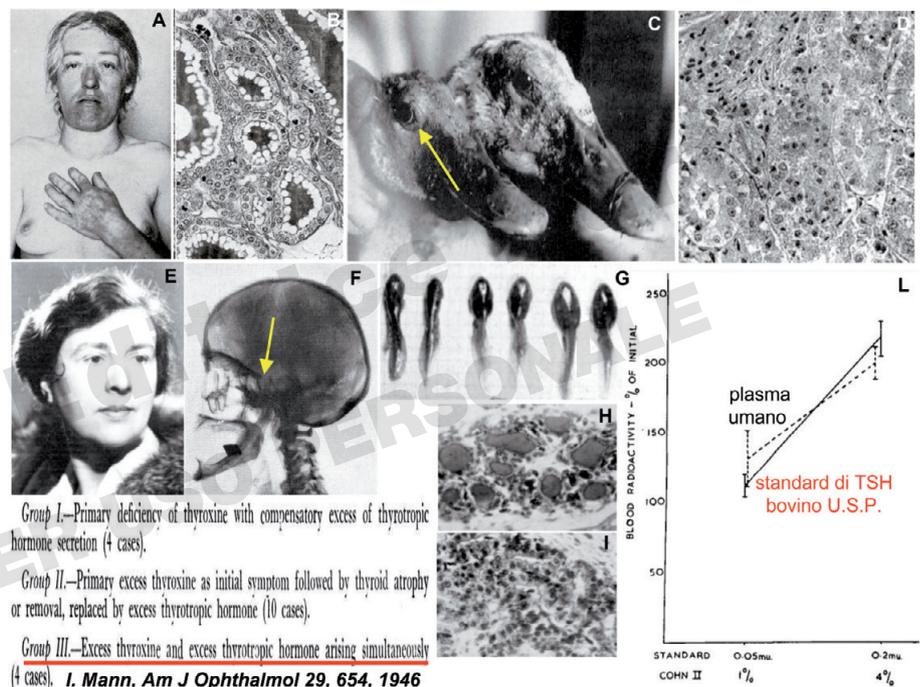
Uno Sguardo alla Storia

L'ipertiroidismo centrale e il TSHoma

Roberto Toni

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, 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

La prima idea che l'iperfunzione tiroidea potesse conseguire a iperfunzione ipofisaria è rintracciabile, alla fine dell'800, in uno studio del fisiologo tedesco Adolf Magnus-Levy che pose l'accento su similitudini sintomatologiche (tachicardia, esoftalmo, ipertrofia cardiaca, sudorazione, polifagia, poliuria) e metaboliche (incremento del consumo di O₂ e produzione di CO₂ - c.d. metabolismo basale, iperglicemia/glicosuria) tra ipertiroidismo da gozzo tossico o esoftalmico (morbo di Flajani-Graves-Basedow, descritto tra il 1802 e il 1843, con il contributo postumo di H.C. Parry) e acromegalia (1). All'inizio del '900, in Francia, furono pubblicati alcuni casi di supposto ipertiroidismo e acromegalia (H. Claude, *Soc. de Biol.* 59, 362, 1905) e, nel 1906, il clinico tedesco P.J. Moebius, dell'Università di Lipsia (che diede il nome alla sindrome da paralisi congenita bilaterale dell'abducente e del faciale e al segno di ridotta convergenza oculare in corso di ipertiroidismo) avanzò (correttamente) l'ipotesi che la sintomatologia del gozzo tossico dipendesse da ipersecrezione tiroidea (confermata solo tra il 1939 e il 1944 mediante i dosaggi per lo iodio proteico serico secondo V. Trevorrov, A. Taurog e I.L. Chaikoff). Pertanto, tra il 1913 e il 1921 W.M.



Group I.—Primary deficiency of thyroxine with compensatory excess of thyrotropic hormone secretion (4 cases).
Group II.—Primary excess thyroxine as initial symptom followed by thyroid atrophy or removal, replaced by excess thyrotropic hormone (10 cases).
Group III.—Excess thyroxine and excess thyrotropic hormone arising simultaneously (4 cases). I. Mann, *Am J Ophthalmol* 29, 654, 1946

Figura 1 - A) Caso n. 1 (donna, 46 anni, vista nel 1917), dal lavoro del 1927 di Cushing, con acromegalia, elevato metabolismo basale (supposto ipertiroidismo) e B) gozzo adenomatoso (x308). Si noti che l'associazione col gozzo era già stata descritta da Pierre Marie in un suo caso del 1877; C) esoftalmo (freccia), in un'anatra (sn) trattata per 24 giorni con estratto ipofisario bovino (contenente TSH) rispetto al controllo (dx). In questi animali D) un gozzo adenomatoso (x300) era già visibile dopo 7 giorni di trattamento (J.A. Schockaert, *Am J Anat* 49, 379-408, 1936); E) l'oftalmologa britannica Ida Mann, cui si deve la prima classificazione clinica dell'esoftalmo (riportata sotto) in relazione ad ipersecrezione di TSH (sottolineato in rosso); F) primo caso documentato (donna, 48 anni, vista nel 1938) di ipertiroidismo esoftalmico con sella turcica globulare e assottigliamento del *dorsum sellae* (freccia). La risoluzione della poliuria a seguito di irradiazione ipofisaria suggerisce la presenza di macroadenoma ipofisario (K. Hermann, *Brit J Ophthal* 36,1-19, 1952); G) fasi metamorfiche del girino (da sn a dx) a seguito di iniezione di estratto tireotropinico (Antuitrina T, Parke-Davis), in grado di modificare la secrezione tiroidea da stazionaria (H) ad attiva (I) (test di bioattività di D'Angelo: *Endocrinology* 31: 217-225, 1942); I) curva di risposta *in vivo* della tiroide murina (radioiodio serico) al TSH bovino e al plasma umano (frazione di Cohn) contenente TSH (test di bioattività di McKenzie: *Endocrinology* 63, 372-382, 1958).

Unno Sguardo alla Storia

Boothby, prima al Brigham Hospital - Harvard University di Boston e poi alla Mayo Clinic di Rochester, promosse l'idea che l'ipofisi incrementava il metabolismo basale stimolando la tiroide (*JAMA* 77, 252, 1921). Questo aspetto fu in parte confermato da H.W. Cushing il quale, nel 1927, documentò in corso di acromegalia incremento del metabolismo basale e presenza di gozzo colloidale, adenomatoso (Figura 1A-B) e, talvolta, esoftalmico la cui rimozione chirurgica e, eccezionalmente, l'inattivazione funzionale con eccesso di ioduro (soluzione orale iodo-iodurata di Lugol, inducente effetto Wolff-Chaikoff) conduceva a normalizzazione metabolica (Cushing, però, suggerì anche un ruolo calorimetrico diretto per l'ipofisi, che oggi sappiamo dovuto al GH) (2). Nel 1931-32, dopo l'evidenza del TSH nei Mammiferi (da parte di M. Aron e P.A. Bouin), l'anatomico statunitense J.A. Schockaert dimostrò la comparsa di iperplasia tiroidea ed esoftalmo nell'anatra a seguito di iniezione cronica di estratto anteroipofisario bovino (Figura 1C-D), fenomeno dipendente, in alcuni Vertebrati (pesce rosso, cavia), da azione proliferativa tireotropinica su fibroblasti e preadipociti retrobulbari. Fu così introdotta l'idea che l'oftalmopatia del gozzo tossico umano poteva dipendere da ipersecrezione di TSH. Su questa base concettuale, nel 1944, W.O. Thomson e P.K. Thomson di Chicago descrissero, per primi, la normalizzazione del metabolismo basale in 7 casi di "gozzo tossico" a seguito di irradiazione ipofisaria (*JCI* 23, 951-abstract), un dato confermato nel 1946 dall'oftalmologa britannica Ida Mann (Figura 1E) che descrisse un caso di ipertiroidismo con oftalmopatia (metabolismo basale $\geq +38\%$, proptosi-oftalmo-

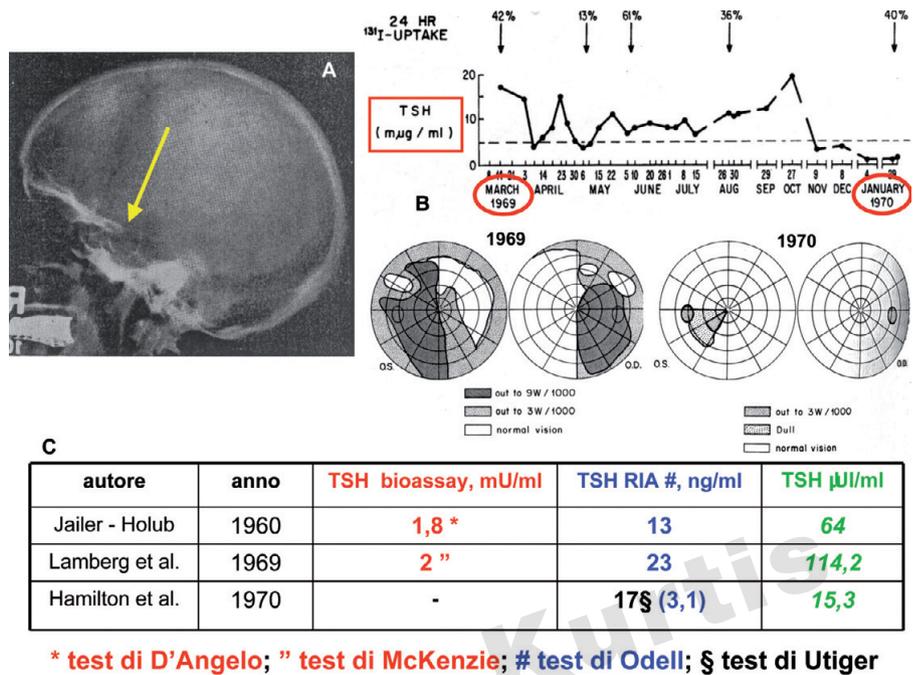


Figura 2 - A) Caso di Jailer-Holub (donna, 51 anni, vista nel 1957), ad elevato TSH bioattivo (TSHb) con segni radiografici (freccia) di lesione espansiva intrasellare (duplicazione del pavimento sellare, erosione dei processi clinoidi posteriori); B) andamento dei livelli di TSH immunoreattivo (TSHi) nel caso di Hamilton (uomo, 50 anni, visto nel 1969); si noti che i picchi di TSH serico (grafico) coincidono con quelli di iodocaptazione tiroidea (freccie in alto) mentre il campo visivo (grafici perimetrici in basso) evidenzia emianopsia bitemporale (a sn), risoltasi (a dx) con resezione di un macroadenoma ipofisario; C) tabella comparativa tra TSHb e TSHi, nei primi 3 casi pubblicati di TSHoma. Nei due casi con TSHb la stima è stata eseguita convertendo a TSHi (ng/ml) secondo l'uguaglianza 1 mU TSHb = 0,1 μ g TSH bovino standard e riportando il valore trovato alla proporzione tra valore di norma massimo (test di D'Angelo) o medio (test di McKenzie) di bioattività e valore corrispondente, in mU bioattive, per l'immunoreattività (IR) nel test di Odell. Nel caso di Hamilton il valore di TSHi è stato utilizzato dopo conversione al corrispondente di Odell (tra parentesi). Nei primi due casi l'elevato TSHi approssimato in UI (7,5 ng di TSH umano standard $\approx 37 \mu$ U) suggerisce incremento di bioattività, presente in vari casi di TSHoma, in grado di mimare livelli tireotropinici più alti di quelli realmente circolanti.

plegia, tachicardia) risoltosi con il medesimo trattamento. Nel 1952, poi, fu riportato il primo caso di ipertiroidismo esoftalmico (tachicardia, metabolismo basale $+24\%$ non inibito da assunzione di tiroide secca per 3 mesi, intolleranza glucidica, edema periorbitario, proptosi bilaterale, chemosi) associato a modesta poliuria (2,3 l/die) con polidipsia, rinorrea transitoria ed evidenza RX di allargamento della

sella turcica (Figura 1F). In questo caso l'aumentato metabolismo basale fu ricondotto in 8 giorni alla norma mediante assunzione orale di soluzione iodurata e tutta la sintomatologia obiettiva si risolse dopo irradiazione ipofisaria. Oggi non è chiaro se questi fossero casi di adenoma ipofisario TSH secernente (TSHoma), in relazione all'inusuale spiccata oftalmopatia (6% nei casi noti), al fatto che la "nor-

malizzazione" del metabolismo conseguiva ad una irradiazione esterna (3000-5000 rad = 30-50 Gy) in grado comunque di produrre crollo e della possibilità di resistenza ipofisaria all'ormone tiroideo, al tempo ignota. In quegli anni, però, un chiarimento eziopatogenetico fu raggiunto con i saggi di bioattività per il TSH (*Figura 1G-L*). Nel 1960, infatti, fu descritto il primo caso di ipertiroidismo (metabolismo basale +10%, elevato iodio proteico serico, curva di captazione tiroidea = 55% non inibita da assunzione di 50 µg T₃ per 7 giorni, proptosi e chemosi dx, edema periorbitario bilaterale) con elevata bioattività per il TSH serico e segni RX di lesione espansiva sellare (*Figura 2A*). Dopo irradiazione ipofisaria si osservò normalizzazione dell'asse ipofisi-tiroide, suggerendo la presenza di un TSHoma (3). Infine, con la disponibilità del dosaggio radioimmunologico del

TSH umano, fornita nel 1965 sia da W.D. Odel, J.H. Wilber e W.E. Paul (*J Clin Endocr* 25, 1179) che da R.D. Utiger (*JCI* 44, 1277), utilizzando due metodi complementari, nel 1970 fu descritto, presso il Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School di Boston, il primo caso di ipertiroidismo (T₄ = 20 µg/dl, FT₄ = 75 pg/ml, T₃RU = 39%) ad elevato TSH circolante e macroadenoma ipofisario cromofobo (*Figura 2B*), risoltosi dopo un anno dall'intervento di adenomec-tomia ipofisaria (4). È interessante ricordare che, l'anno precedente, era stato descritto un caso di ipertiroidismo ad elevato TSH bioattivo (*Figura 2C*) in un soggetto con adenoma cromofobo e sindrome neoplastica endocrina multipla di tipo I (acromegalia, iperparatiroidismo) (5), a conferma sia della possibilità, già esplorata da Cushing, che l'ipertiroidismo si associasse ad acromegalia sia dell'evidenza attuale

che il 28% dei TSHomi (circa 450 casi pubblicati) è a secrezione mista (GH/PRL/gonadotropine).

Bibliografia

1. **Magnus-Levy A** 1897 Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage und Stoffwechseluntersuchungenfrage bei Schilddrüsenfütterung. *Ztschr f Klin Med* 33:269-314.
2. **Cushing HW, Davidoff LM** 1927 Studies in acromegaly. IV. The basal metabolism. *Arch Int Med* 39:673-697.
3. **Jailer JW, Holub DA** 1960 Remission of Graves' disease following radiotherapy of pituitary neoplasm. *Am J Med* 28:497-500.
4. **Hamilton CR, Adams LC, Maloof F** 1970 Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. *N Engl J Med* 20:1077-1079.
5. **Lamberg B-A, Ripatti J, Gordin A, Juustila H, Sivula A, af Björkstén G** 1969 Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH-induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma. *Acta Endocrinol* 60:157-172.

© 2013, **Endocrinologo**
SOLO PER USO PERSONALE