

Un nuovo Sguardo alla Storia

Metamorfosi dei Vertebrati e sindrome di Van Wyk-Grumbach

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 evidenza di una relazione funzionale tra attività tiroidea e attività gonadica nell'Uomo è rintracciabile nella monografia del 1851 del medico francese B. Nièpce sul cretinismo nelle vallate alpine, nella quale si fa riferimento alla frequente ipoplasia genitale dei cretini, sia femmine che maschi (Figura 1A). Pertanto, agli inizi del '900, si ritenne che l'infantilismo genitale dipendesse da ipotiroidismo e si deve a Babinsky avere, per primo, sottolineato il ruolo dell'ipofisi anteriore nel controllo dello sviluppo gonadico umano (Endocrinologo 12, 203, 2011). La regolazione della maturazione sessuale operata dalla tiroide trovò conferma sperimentale nella primavera del 1910, quando il biologo tedesco J. Frederick Guderatsch, che dal 1907 insegnava istologia, anatomia, fisiologia ed endocrinologia al Cornell University Medical College di New York, si recò presso la Stazione Zoologica di Napoli per studiare l'effetto di estratti organici sullo sviluppo delle uova di Pesci e Anfibi, che prevedono il processo di metamorfosi, notando alcune alterazioni. Ritenendo, però, questi risultati non decisivi, a causa del fatto che gli estratti organici erano stati tenuti per lungo tempo in condizioni non

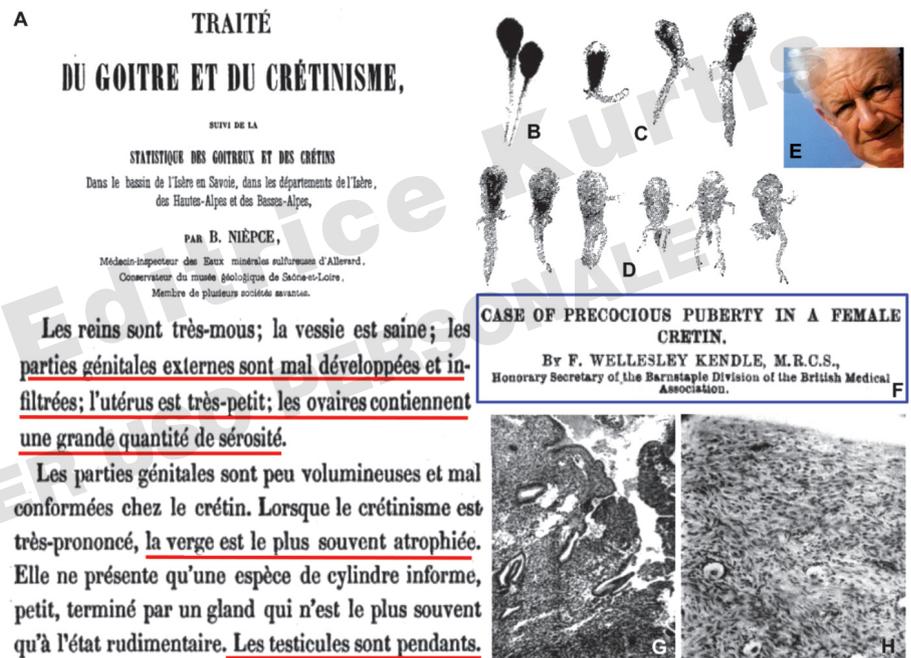


Figura 1 - A) Frontespizio della monografia di Nièpce e frammenti descrittivi l'ipoplasia delle gonadi (in rosso) nell'ipotiroidismo endemico; B) girini controllo; C e D) fasi metamorfiche dopo trattamento con estratto tiroideo, dal lavoro del 1912 di J.F. Guderatsch (foto in E). Guderatsch fu allievo del patologo James Ewing che, alla Cornell University di New York, descrisse il sarcoma osseo (sarcoma di Ewing) tipico dei giovani; F) frontespizio del primo caso pubblicato (1905) di ipotiroidismo infantile e "pubertà precoce". La diagnosi di "cretinismo congenito" fu fatta ad 1 anno e la terapia sostitutiva tiroidea iniziata subito, ma poi interrotta all'età di 3 anni; G) endometrio uterino di tipo proliferativo (si noti l'ipertrofia mucosa e ghiandolare) e H) fibrosi ovarica subcapsulare, con perdita di epitelio corticale e riduzione di follicoli primari (tipo sindrome di Stein-Leventhal), nel caso (7,5 anni, caucasica) del 1958 di H.K. Silver, suggestivi per iperstimolo gonadotropinico (considerato sulla base di un saggio di bioattività nelle urine).

ideali durante la traversata in nave | Guderatsch visitò il Dipartimento di Istologia dell'Università tedesca

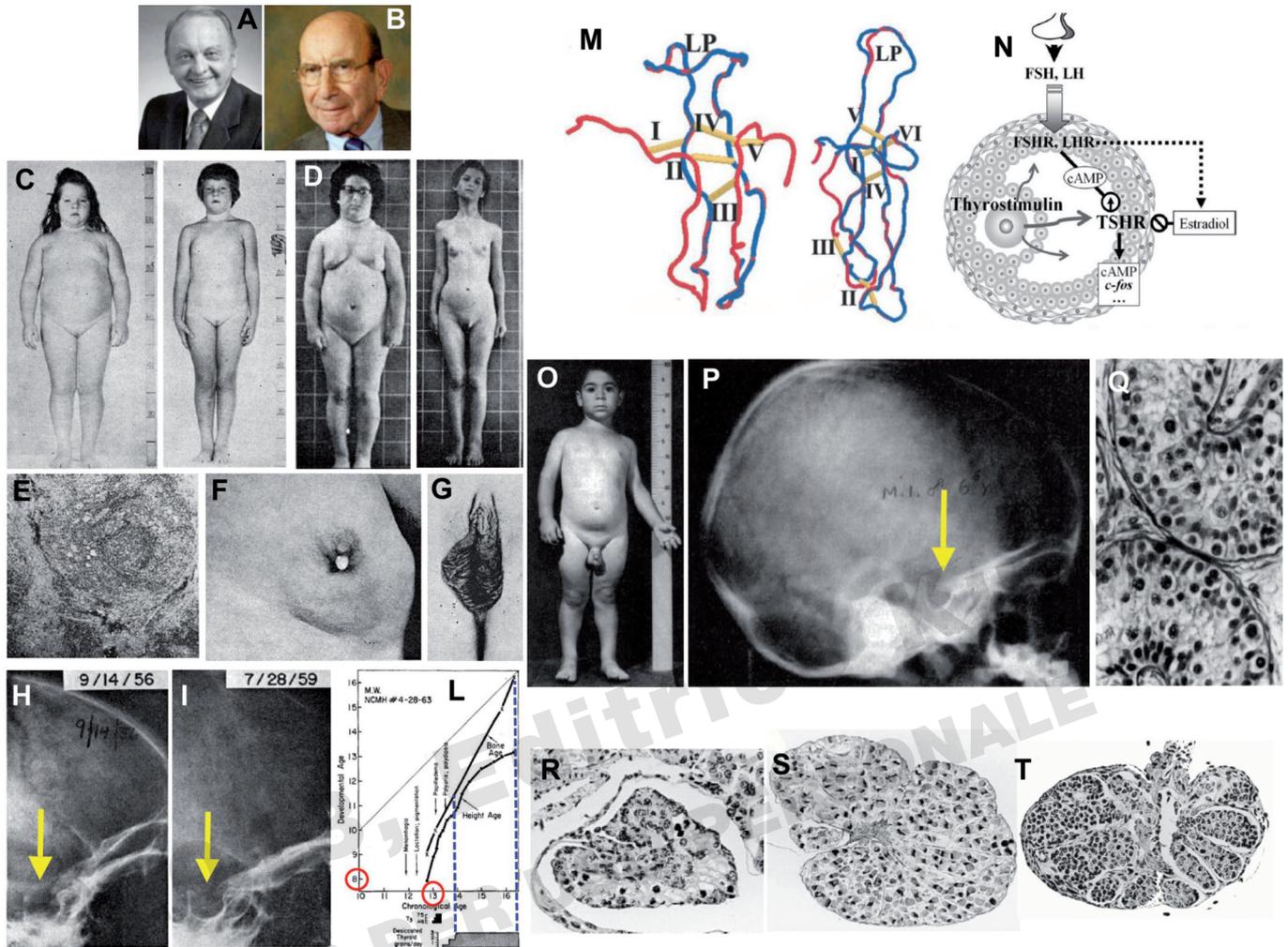


Figura 2 - A) Judson J. Van Wyk. Presentò il caso n. 1 il 20/02/1956, alla 20th Ross Pediatric Research Conference on “Thyroid and Iodine Metabolism”, a Columbus, Ohio, B) Melvin M. Grumbach; C-D) casi n. 2 e 3, dal lavoro originale del 1960. Si noti la trasformazione del fenotipo a seguito di terapia sostitutiva tiroidea (caso n. 2: 12,5-75 µg T₃/die/4,5 mesi; caso n. 3: 25-50 µg T₃/die/15 mesi, poi estratto tiroideo secco in entrambi), che indusse regressione dei segni di maturità sessuale; E) caso n. 2: biopsia tiroidea, che mostra infiltrazione linfomonocitaria (tiroidite di Hashimoto); F) caso n. 1: galattorrea spontanea e G) iperplasia dei genitali esterni (piccole labbra); H) caso n. 2: ingrossamento e demineralizzazione della sella turcica (freccia) che I) si riduceva di dimensioni e rimineralizzava (freccia), a seguito di terapia sostitutiva; L) caso n. 2: curva di crescita, che mostra un’età ossea di 9 anni e una cronologica di 12,5 (cerchi rossi), normalizzata dalla terapia tiroidea (linee blu); M) struttura delle subunità α e β della tireostimolina (in blu, in rosso quelle della gonadotropina corionica), scoperta nei Vertebrati e nell’Uomo solo nel 2002, tramite ricerca delle sequenze genomiche compatibili con ormoni glicoproteici; N) nell’ovaio del ratto la tireostimolina si lega al recettore del TSH, indotto dalle gonadotropine; O) caso n. 1 di Zvi Laron (6,5 anni), con macroorchidismo e ipotiroidismo, che aveva sviluppato P) allargamento della sella turcica (freccia, iperplasia dei tireotropi) e Q) maturazione dei tubuli seminiferi. La terapia sostitutiva non portò a riduzione testicolare (*Acta Paediatr Scand* 59, 317, 1970); R) testicolo di salamandra (*Hynobius Retardatus*) metamorfica; S) macroorchidismo nella salamandra tireodectomizzata pre-metamorfica; T) macroorchidismo nella salamandra pre-metamorfica ipofisectomizzata, dopo somministrazione di estratto ipofisario di salamandra ipotiroidea, ricco in TSH (*J Exp Zool* 283, 548, 1999).

di Praga, dove ripeté le prove sui girini della rana (*Temporaria ed Esculenta*) con estratti preparati localmente. Osservò, così, che l’e-

stratto tiroideo induceva la metamorfosi (*Figura 1B-E*) identificando, per la prima volta, il ruolo chiave dell’ormone tiroideo nello sviluppo

somatico e sessuale dei Vertebrati (1). Tuttavia, 5 anni prima, nel 1905, F.W. Kendle pubblicò in Inghilterra il caso di una bambina (9

anni) affetta da cretinismo con "pubertà precoce" (telarca, adrenarca e pubarca completi) (Figura 1F) i cui cicli mestruali, iniziati all'età di 5 anni, erano cessati sei mesi dopo l'inizio della terapia sostitutiva con estratto di tiroide bovina essiccata, che fece rientrare nella norma anche tutti i caratteri sessuali secondari (mammelle, peli, voce, costituzione) (2). Kendle considerò questo caso "sorprendente" perché era ben noto che i cretini presentavano ritardo puberale, mentre la terapia tiroidea induceva maturazione sessuale (analogamente agli Anfibi metamorfici nei quali, nel 1925, B.M. Allen proverà il ritardo di sviluppo a seguito di tiroidectomia). Due casi analoghi furono, poi, pubblicati nel 1955 (*Acta Endocrinol* 20, 338) e nel 1958 (*J Clin Endocrinol* 18, 886) (Figura 1G-H) ma si deve a due specializzandi (*fellows*) della clinica pediatrica dell'Università della North Carolina a Chapel Hill, Judson J. Van Wyk (scomparso nel 2004, cui è intitolato un premio della Endocrine Pediatric Society) e Melvin M. Grumbach (ancora oggi uno dei più eminenti endocrinologi pediatri americani, professore emerito all'Università della California, a San Francisco) avere per primi, tra il 1953 e il 1960, inquadrato in una sindrome (di Van Wyk-Grumbach o sVWG) 3 ulteriori casi di bambine (8,5; 12,5; 7 anni) con ipotiroidismo primitivo e maturazione sessuale precoce (pseudopubertà precoce) (3). Questi soggetti presentavano tiroidite di Hashimoto con anticorpi antitiroide associati a telarca e menarca (senza pubarca o virilizzazione genitale), immaturità ossea rispetto all'età cronologica (ritardo di maturazione scheletrica), galattorrea, aumento volumetrico dell'ipofisi (senza modificazione

dei campi visivi) e, in singoli casi, ovaio multicistico, iperpigmentazione cutanea e diabete insipido transitorio, che scomparivano a seguito di terapia sostitutiva tiroidea (Figura 2A-L). Gli autori proposero un incremento nella secrezione di gonadotropine (che, tuttavia, furono sempre trovate nelle urine a livelli molto bassi, associate a 17-KS ai limiti inferiori della norma), TSH (che considerarono da iperplasia dei tireotropi) e altri ormoni anteroipofisari (ACTH) in conseguenza di ridotto *feedback* negativo tiroideo sull'ipofisi e/o sull'ipotalamo. Oggi sappiamo che, a differenza del gene per il TRH, nei Mammiferi quelli per il GnRH e le gonadotropine non contengono sequenze (elementi trascrizionali) responsive agli ormoni tiroidei e quindi non possono essere regolati direttamente da questi, sebbene lo possano neuropeptidi come il VIP (*JEI* 28 - 11 Suppl, 20, 2005) e la kisspeptina, in grado di attivare l'asse gonadico. Di recente, poi, è stato suggerito che, nella sVWG, il recettore ovarico dell'FSH (ma non dell'LH, data l'assenza di iperandrogenismo) legghi il TSH circolante. Questa possibilità è compatibile con l'evidenza evolutiva che, nei Pesci, il TSH stimola, per azione diretta, gametogenesi e sviluppo ovarico (*Mol Cell Endocrinol* 167, 1, 2000), negli Anfibi viene ipertrascritto in corso di metamorfosi e nei Mammiferi il suo recettore ovarico, attivato dalle gonadotropine, induce maturazione degli oociti (*JBC* 285, 3758, 2010) in presenza della forma ancestrale paracrina del TSH, la tireostimolina (4) (Figura 2M-N). Una condizione simile alla sVWG fu descritta, per la prima volta nel 1951, dall'endo-

crinologo spagnolo Gregorio Marañón (cui si deve il segno della vasodilatazione cutanea nel collo dei pazienti con gozzo tossico) anche in un maschio prepubere ipotiroideo con trisomia 21, caratterizzato da macroorchidismo (5) che, 19 anni dopo, Zvi Laron ascrisse, in 4 casi analoghi variamente sensibili alla terapia tiroidea, ad azione dell'FSH sulle cellule di Sertoli, pur in assenza di incremento gonadotropinico costante (Figura 2O-Q). Poiché oggi sappiamo che nella salamandra, resa premetamorfica (fase prepuberale umana) con tiroidectomia, il TSH stimola lo sviluppo testicolare (Figura 2R-T), è suggestivo pensare che sia la sVWG che il macroorchidismo dell'ipotiroidismo possano dipendere da riattivazione di un meccanismo ancestrale, mediato dal TSH, per la maturazione sessuale dei Vertebrati inferiori.

Bibliografia

1. **Gudernatsch JF** 1912 Feeding experiments on tadpoles: I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Organismen 35:457-483.
2. **Kendle FW** 1905 Case of precocious puberty in a female cretin. Br Med J 1: 246.
3. **Van Wyk JJ, Grumbach MM** 1960 Syndrome of precocious menstruation and galactorrhoea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J Pediatrics 57:416-435.
4. **Hsu SY, Nakabayashi K, Bhalla A** 2002 Evolution of glycoprotein hormone subunit genes in bilateria: identification of two novel human glycoprotein hormone subunit family genes, GPA2 and GPB5. Mol Endocrinol 16: 1538-1551.
5. **Marañón G, Martinez DJ, Gochi MJM** 1951 Mongolism et macrogenitosomie. Ann Endocrinol (Paris) 23: 41-47.