

Uno Sguardo alla Storia

La distrofia adiposo-genitale e le obesità ipotalamiche

Roberto Toni

Centro Interdipartimentale 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

La più antica affermazione sul controllo neurale dell'equilibrio energetico risale ad Aristotele di Stagira (3° secolo A.C.) il quale, nel 7° capitolo del 2° libro del suo *De Partibus Animalium*, suggerì che il cervello era necessario per l'alimentazione e il comportamento (1). Tuttavia evidenze cliniche indicative per una relazione tra cervello, accumulo di grasso e maturità sessuale sono rimaste un enigma per 2000 anni. Nel XVIII secolo l'anatomico e clinico Giovanni Battista Morgagni descrisse, negli *Adversaria Anatomica* (1719), il caso autoptico di una donna di 75 anni con obesità, irsutismo e iperostosi frontale interna (IFI) (2), da cui l'eponimo per l'IFI di "sindrome di Morgagni", più tardi ribattezzata di "Morgagni-Stewart-Morel" in presenza di disturbi mentali. Oggi si ritiene che la proliferazione dei tavolati cranici possa conseguire a prolungata stimolazione estrogenica pre-menopausale e/o iperleptinemia (3), quest'ultima in grado di favorire incremento ponderale e iperandrogenismo post-menopausali se associata a resistenza centrale. Oltre un secolo dopo, nel 1840, il medico tedesco Bernard Mohr descrisse una paziente di 57 anni con obesità al tronco, spalle e addome, in menopausa da 6, che da 3 anni mostrava deterioramento

dello stato di vigilanza (sopore fino allo stupor), vertigini e atteggiamenti disforici definiti "di tipo infantile" (crisi gelastiche – tipiche delle lesioni nell'area perifornicale ipotalamica; perdita del controllo minzionale – tipica delle lesioni ponto-mesencefaliche) (4). All'indagine autoptica fu identificata una massa ipofisaria che infiltrava l'infundibolo e

ca; perdita del controllo minzionale – tipica delle lesioni ponto-mesencefaliche) (4). All'indagine autoptica fu identificata una massa ipofisaria che infiltrava l'infundibolo e

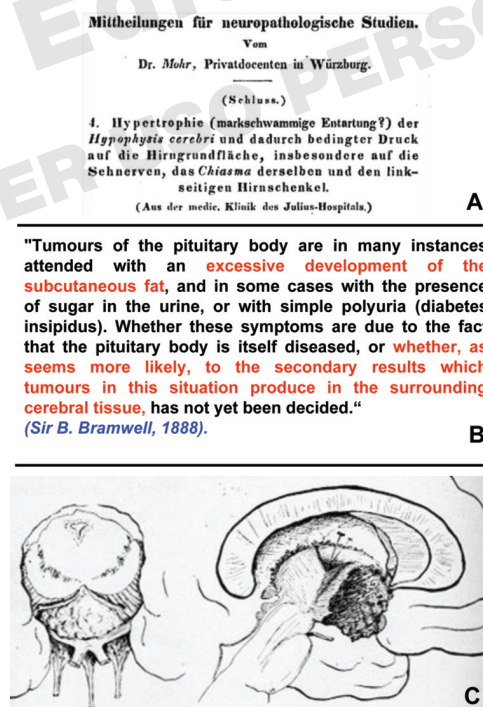


Figura 1 - A) Frontespizio della pubblicazione originale di B. Mohr. Si noti nel titolo il richiamo alla lesione di ipofisi (*Hypophysis cerebri*), chiasma ottico (*Chiasma*) e tronco encefalico (*Hirnschenken*). B) Estratto dalla monografia di Sir B. Bramwell sul ruolo dell'encefalo nella distrofia adiposa. C) Disegno del craniofaringioma (epitelioma maligno) della paziente di Babinsky. Si noti l'invasione dell'ipotalamo e del chiasma. D) Paziente di Babinsky. Si noti il valgismo, che sarà rimarcato anche da Cushing nei suoi casi. E) frontespizio della pubblicazione originale di A. Froehlich e immagine del suo paziente.

comprimeva il tronco encefalico, dislocando gli emisferi cerebrali (Figura 1A). Purtroppo Mohr non avanzò ipotesi patogenetiche per raccordare l'obesità con la compressione cerebrale e/o le manifestazioni disforiche. Tuttavia, nel 1888, il clinico britannico Byron Bramwell suggerì, in una sua monografia, che obesità, poliuria e glicosuria, osservabili nei soggetti con tumore ipofisario, potevano dipendere da lesione delle porzioni cerebrali circostanti (l'ipotalamo) (5) (Figura 1B). Nel 1900, J.F.F. Babinski, un allievo di Charcot alla Salpêtrière (come Pierre Marie), pubblicò il caso di una adolescente di 17 anni con adiposità generalizzata di tipo ginoide, cefalea ingravescente, crisi miocloniche periferiche, riduzione della memoria, amenorrea primaria e immaturità dei caratteri sessuali secondari (Figura 1D). All'indagine autoptica fu identificato un craniofaringioma maligno (Figura 1C) e ipoplasia dei genitali interni (6). Babinski suggerì che la lesione ipofisaria era responsabile dell'infantilismo genitale che al tempo, invece, veniva ascritto primariamente ad una condizione di ipotiroidismo, ma non valorizzò la presenza dell'obesità né il possibile coinvolgimento di altre strutture cerebrali. Differentemente, nel 1901, Alfred Froehlich riportò quella che ancora oggi viene considerata la descrizione classica della distrofia adiposo-genitale (7) (Figura 1E). Si trattava di un giovane di 14 anni, sovrappeso, con distribuzione ginoide dell'adipe, cute secca, infantilismo dei genitali esterni e sintomi di ipertensione endocranica (cefalea, vomito, sopore) coincidenti con l'aumento ponderale, dovuti ad un tumore ipofisario, apparentemente un craniofaringioma maligno cistico, poi operato con successo. Froehlich fu il primo a riconoscere che la distrofia adiposa era il segno principale del

quadro clinico e ad osservare che sia l'obesità che l'ipofunzione gonadica non dipendevano da ipotiroidismo, poiché non regredivano a seguito di terapia con estratto tiroideo. Tuttavia, non prese in considerazione il possibile ruolo patogenetico dell'encefalo parasellare. Pochi anni dopo, nel 1906, H.W. Cushing descrisse due casi di tumore sellare in giovani donne (Figura 2A,B) caratterizzate da abbondante pannicolo adiposo sottocutaneo, infantilismo genitale e/o amenorrea, dita

delle mani e dei piedi sottili/imature (8). Però non riconobbe esplicitamente un'associazione tra distrofia adiposa e ipogonadismo, raccordando quest'ultimo all'ipofunzione ipofisaria e considerando anche il caso di Froehlich un'estensione al sesso maschile della relazione tra ipopituitarismo e infantilismo sessuale. Solo nella sua monografia del 1912 (8) Cushing riportò casi di adolescenti e adulti con lesioni neoplastiche sellari/parasellari, obesità, ipogonadismo, caratteristiche soma-

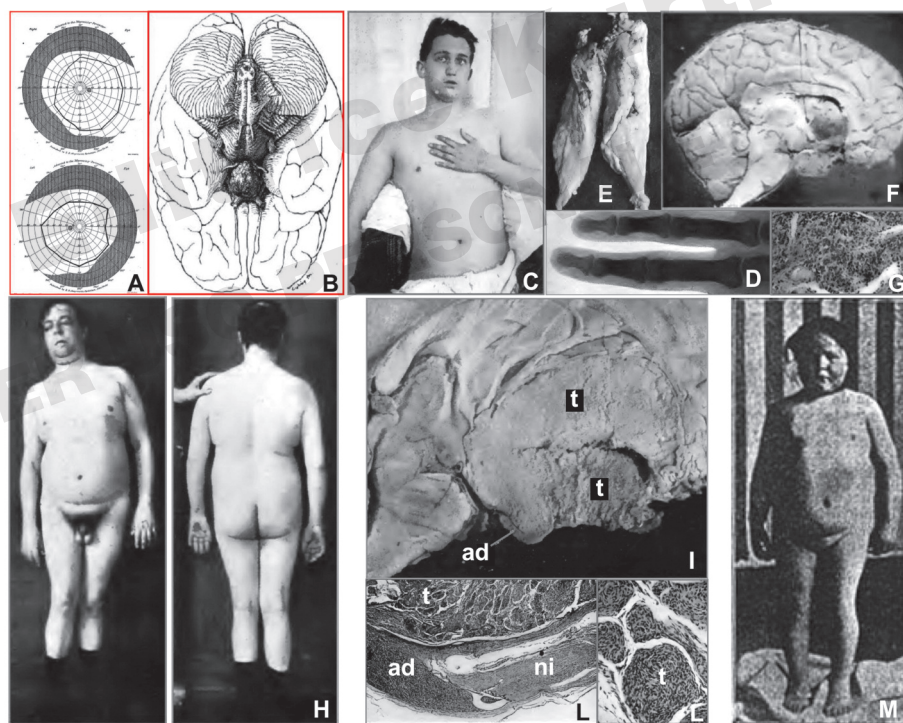


Figura 2 - A-L, casi di H.W. Cushing. A) Restrizione perimetrica bilaterale dei campi visivi e B) diagramma autoptico di teratoma infundibolare, in una adolescente (16 anni) con amenorrea primaria e infantilismo genitale, giunta all'*exitus* dopo tre successivi tentativi di decompressione cerebrale. C) Maschio, 22 anni, con succulenza adiposa al tronco, infantilismo genitale e D) assottigliamento delle estremità falangee. Si noti E) l'ipertrofia timica (da ridotta apoptosi ipoandrogenica / verosimile ipercitokinemia - c.d. *status lymphaticus*) e F) l'ampia lesione neoplastica occupante il 3° ventricolo, con G) caratteristiche cromofobe, responsabile di amaurosi sinistra ed emianopsia omonima destra, anosmia e crisi uncinate. H) Maschio, 41 anni, *habitus* adiposo ginoide e assenza di libido, portatore di I-L) craniofaringioma occupante la fossa interpeduncolare e l'emisfero destro, in grado di produrre atrofia ottica bilaterale, anosmia, crisi uncinate e *status lymphaticus*. M) Caso di O.W. Madelung: bambina di 6 anni, con distrofia adiposo-genitale a seguito di lesione da proiettile nella fossa cranica media. t = tumore; ad = adeniofisi; ni = neuroipofisi.



tiche/sexuali infantili, ipo/anidrosi cutanea (come nel caso di Froehlich, verosimilmente da interruzione ipotalamica del tono simpatico) ed elevata tolleranza al carico glucidico (un dato in contrasto con la glicosuria classica, oggi inquadrabile nell'iperinsulinemia da ipervagotonia insulare), che classificò come "distrofia adiposo-genitale del tipo Froehlich" (Figura 2C-L). Si deve, infine, al chirurgo tedesco O.W. Madelung, nel 1904, l'aver per la prima volta suggerito, in un caso di distrofia adiposo-genitale infantile da trauma (Figura 2M), la possibilità che la lesione del peduncolo ipofisario e/o della sua connessione al cervello (cioè il pavimento ipotalamico) fossero responsabili dell'incremento dell'adiposità corporea (9). Oggi sono note numerose condizioni di

obesità, ipogonadismo e immaturità/disturbi dello sviluppo somatico che, se pure non dipendenti da lesioni ipotalamo-ipofisarie, conducono a disordini monogenici in grado di alterare il controllo neuroendocrino ipotalamico dell'equilibrio energetico e della maturazione sessuale (10).

Bibliografia

1. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary* 3: 83, 2000.
2. Morgagni G.B. *Adversaria anatomica* VI. *Animadversio LXXIV*. Vulporius, Padua, 1719.
3. Raikos A, Paraskevas GK, Yusufa F, Kordalib P, Meditskouc S, Al-Haja A, Brand-Saberia B. Etiopathogenesis of hyperostosis frontalis interna: A mystery still. *Ann Anatomy* 193: 453, 2011.
4. Mohr B. Hypertrophie (markschwammige Entartung?) der Hypophysis cerebri und dadurch bedingter Druck auf die Hirngrundfläche, insbesondere auf die Schnerven, das Chiasma derselben und den linksseitigen Hirnschenkel. *Wochenschr Ges, Heilk* 6: 565, 1840.
5. Bramwell B. *Intracranial Tumours*. JB Lippincott Co, Philadelphia, Pa, 1888.
6. Babinski JF. Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Rev. Neurolog.* 8: 531, 1900.
7. Fröhlich A. Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. *Wiener klinische Rundschau*. 15: 833, 1901.
8. Toni R. Harvey William Cushing e l'adenoma basofilo dell'ipofisi. *L'Endocrinologo* 12: 20, 2011.
9. Launois PE, Cléret M. Le syndrome hypophysaire adiposogénital. *Gazette des hôpitaux, Paris* 83: 57, 1910.
10. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev* 11: 709, 2010.