

Uno Sguardo alla Storia

La malattia di Means-Hertz-Lerman (mixedema ipofisario) e l'ipotiroidismo centrale

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

James Howard Means fu Jackson Professor of Clinical Medicine presso la Harvard Medical School di Boston a cavallo della seconda guerra mondiale e fondatore, tra il 1911 e il 1920, del Basal Metabolism Laboratory (poi Metabolic Research Laboratories intitolati al suo nome) e della Thyroid Clinic presso il Massachusetts General Hospital (MGH), dove diresse il Dipartimento di Medicina. Nel 1937 diede inizio al primo programma per l'impiego terapeutico dello iodio radioattivo, insieme al suo allievo Saul Hertz (poi Direttore della Thyroid Clinic) e a un gruppo di fisici del Massachusetts Institute of Technology (Figura 1A). Jacob Lerman, assistente di Means e Hertz all'MGH, fu allievo diretto di David Marine (il "Nestore" della tireologia moderna e padre della iodoprofilassi, come Lerman stesso lo definì nel 1961) e, primo nel 1953, descrisse nell'uomo la farmacocinetica della T₃ (isolata da Jack Gross e Rosalind Venetia Pitt-Rivers nel 1952). Nel 1940 Means, Hertz e Lerman pubblicarono 9 casi (7 donne e 2 uomini) di pazienti "mixedematosi" (cute fredda e secca, edemi periorbitali e periferici, macroglossia, intolleranza al freddo, dispnea, polso piccolo, basso metabolismo

basale, ipotermia, stipsi, anemia ipocromica, ECG con onde T piatte, ritmo EEG α rallentato), in 5 dei

quali (4 donne e 1 uomo) la somministrazione di tiroide USP (estratto ghiandolare secco bovino e

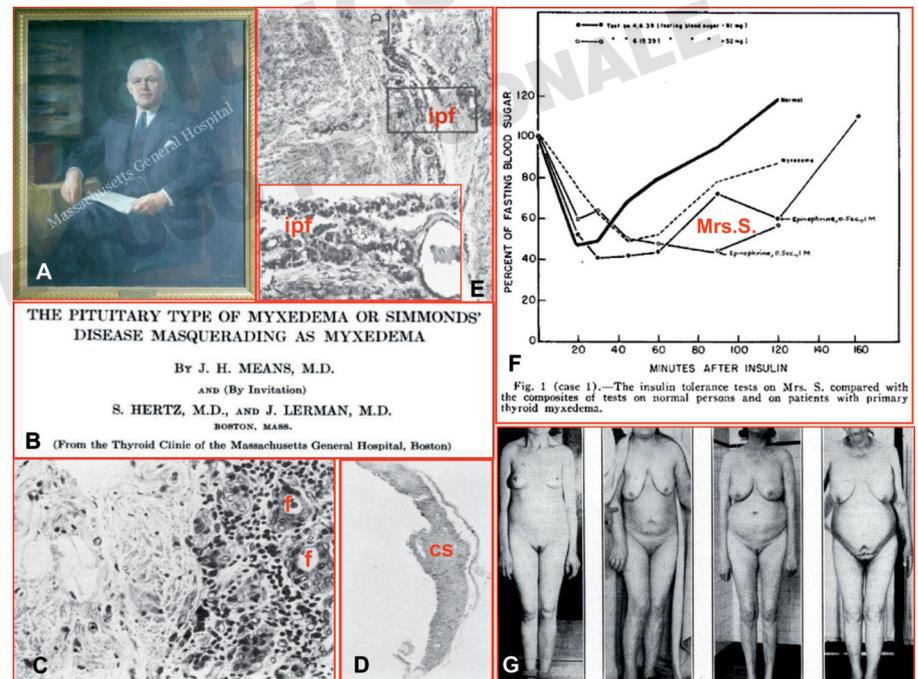


Figura 1 - A) Ritratto di J.H. Means. B) Frontespizio del lavoro originale sul mixedema ipofisario. C-E) Preparati istologici di tiroide, surrene e ipofisi di una paziente di 68 anni descritta nel 1940 da Lerman e Stebbins (JAMA 119, 391); si noti l'atrofia cellulare diffusa a tutti i tessuti. F) Test di ipoglicemia insulinica in uno dei pazienti originali di Means, Hertz e Lerman (Mrs S., 39 anni, Lab n° 19258). Si noti la caduta glicemica, maggiore e con ripresa rallentata rispetto al controllo e al mixedema tiroideo e con risposta torpida e tardiva all'adrenalina. G) Casi di ipopituitarismo con mixedema, pubblicati da Cooke e Sheehan nel 1950 (BMJ 22 Aprile, 928). Si noti l'alopecia diffusa, specie a livello pubico. Sheehan aveva già suggerito, nel lavoro del 1939, la possibilità di presentazione mixedematosi in corso di necrosi vascolare adenoipofisaria. f: follicolo; cs: corteccia surrenalica; ipf: adenoipofisi.

Uno Sguardo alla Storia

suino USP – *United States Pharmacopeia* – contenente T₃ e T₄) induceva anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, ipotensione, sopore fino al coma e, in 2 donne, *exitus* (Figura 1B) (1). Poiché tale sintomatologia era sovrapponibile a quella dei pazienti con morbo di Addison sottoposti allo stesso trattamento, gli autori suggerirono che, in questa forma di mixedema, la terapia con estratto tiroideo precipitava una concomitante e misconosciuta insufficienza corticosurrenalica, causando “elevazione metabolica e riduzione relativa dell’ormone adrenocorticale” (“crisi surrenalica” da incremento della *clearance* cortisolemica). Questi pazienti, inoltre, presentavano atrofia dei genitali esterni e interni, alopecia diffusa, amenorrea secondaria, perdita di libido, impotenza, ipotensione e, in 4 casi giunti all’esame autoptico (tutte donne), furono riscontrate fibrosi e atrofia di ipofisi, tiroide, paratiroide, surreni e ovaio (Figura 1C-E). Infine, in tutti i pazienti, erano variamente documentabili assenza di bioattività urinaria per la “sostanza follicolo-stimolante” (*deficit* gonadotropinico), iponatremia, ipocloremia e ipercloremia (*deficit* mineralcorticoide), ipoglicemia basale con rapida e prolungata caduta post-insulinica, ascrivita dagli autori a mancanza di “ormone diabetogenico” (il GH), glicemia insensibile all’adrenalina (ridotta gluconeogenesi), assenza di 17-chetosteroidi urinari (*deficit* androgenico surrenalico), iper- o ipocolesterolemia (dismetabolismo del colesterolo) (Figura 1F). Conclusero che la condizione mixedematosa era una variante della cachessia ipofisaria o morbo di Simmonds (prime 2 descrizioni nel 1914) (2, 3), poi specificata come sindrome di Sheehan nella puerpera con emorragia *post-par-*

tum (prime 2 descrizioni nel 1937-39) (4, 5), dovuta a una riduzione prevalente “dell’ormone tireotropico” (TSH, la cui bioattività Means, nel 1939, aveva descritto elevata nel sangue e urine in corso di mixedema tiroideo), definendola mixedema ipofisario (Figura 1G). Altresì, fornirono criteri basilari, validi

tutt’oggi, per la diagnosi differenziale con il mixedema tiroideo: evidenza di segni e/o sintomi anamnestici e obiettivi di insufficienza ipofisaria, primariamente l’*habitus* sessuale e la storia riproduttiva, presenza di alterazioni nell’equilibrio elettrolitico, tolleranza glucidica, secrezione gonadotropinica e corti-

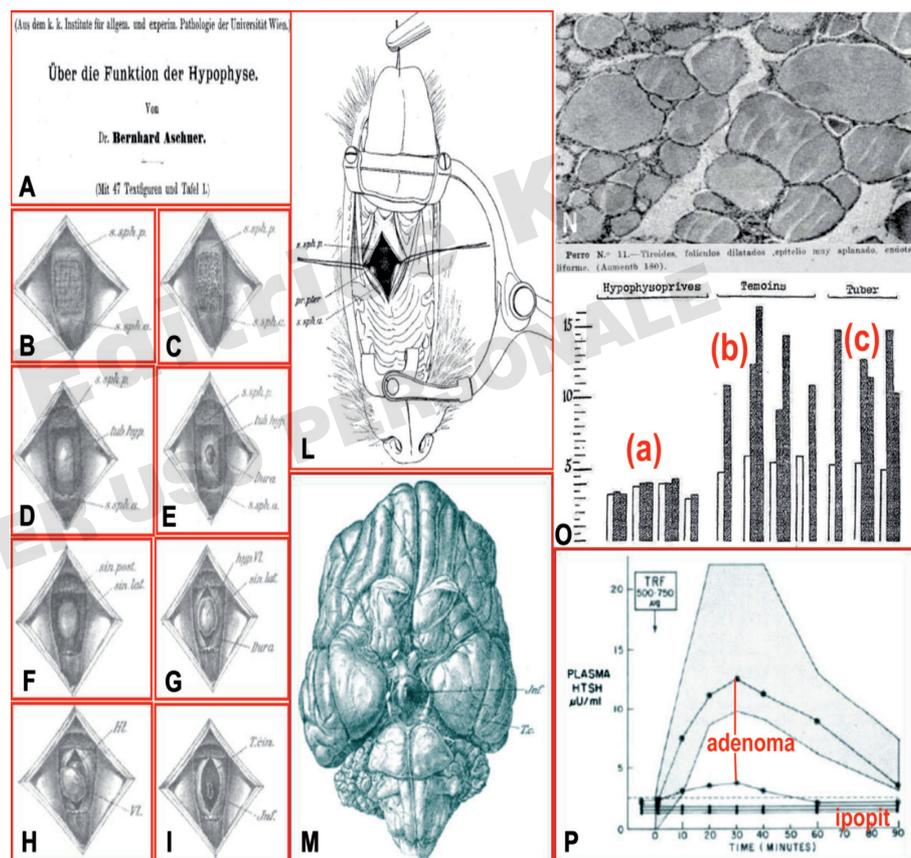


Figura 2 - A) Frontespizio del lavoro di Aschner del 1912. B-I) Fasi anatomico-chirurgiche dell’ipofisectomia transfenoidale nel cane. L) Veduta macroscopica del campo chirurgico transorale per l’approccio transfenoidale di Aschner nel cane. M) Visione ventrale dell’encefalo del cane ipofisectomizzato. Si noti l’integrità dell’infundibolo ipotalamico. N) Preparato istologico di tiroide di cane ipofisectomizzato, dal lavoro di Houssay e Biasotti del 1930. Si notino l’epitelio ghiandolare atrofico (endoteliforme) e l’accumulo di colloide. O) Grafico dell’altezza cellulare del residuo tiroideo dopo tiroidectomia subtotale nel cane ipofisectomizzato (a), in quello integro (b) e in quello con lesione dell’infundibolo ipotalamico (c), dal lavoro di Houssay et al. del 1932. Si noti l’assenza di ipertrofia tiroidea compensatoria nell’animale ipofisectomizzato. P) Risposta del TSH al TRH in corso di patologia ipofisaria, dal lavoro Fleisher et al. del 1970. Si notino l’assenza di risposta nei 3 pazienti ipopituitarici/mixedematosi (ipotiroidismo secondario) e la risposta normale-bassa in uno di quelli eutiroidei con lesione sellare adenomatosa (da possibile coinvolgimento ipotalamico). Ipopit: ipopituitarismo.

cosurrenalica, profilo lipidico. Che una lesione dell'adenoipofisi potesse inibire la tiroide era noto sino dal 1912, quando il chirurgo viennese Bernhard Aschner (che descrisse il riflesso oculo-cardiaco, fu allievo dell'anatomico Emil Zuckerkandl, scopritore dei paragangli cromaffini e assistente di Anton von Eiselsberg, il neurochirurgo che operò con successo, nel 1900, il famoso caso di Froelich) osservò atrofia tiroidea in uno di 129 cani da lui ipofisectomizzati, pur non riconoscendovi la perdita di azione tireostimolante dell'ipofisi (6) (*Figura 2A-M*). Questo dato ricevette scarsa attenzione perché, 2 anni prima, Cushing (che da Aschner apprenderà poi l'approccio transfenoidale all'ipofisi) aveva pubblicato che l'ipofisectomia sperimentale nei cani induceva iperplasia tiroidea. Solo nel 1929 il patologo americano Leo Loeb (7) e l'istologo francese Max Aron (allievo a Strasburgo di P.A. Bouin, scopritore della funzione endocrina testicolare) (8) provarono l'esistenza del TSH nella cavia (negli Anuri era già stata provata, nel 1921, dall'anatomico P.E. Smith), inducendo iperplasia e ipertrofia tiroidea mediante somministrazione di estratti anteroipofisari. Tutte queste evidenze furono confermate nel

1930-1932 da Bernardo Houssay (Nobel 1947 per la Medicina, con la scoperta dell'azione glucoregolativa dell'ipofisi), il quale, nei cani ipofisectomizzati, osservò atrofia tiroidea e assenza di ipertrofia nel residuo ghiandolare di quelli con tiroidectomia subtotale mentre, a seguito di iniezione di estratto bovino anteroipofisario, documentò iperattività tiroidea (9, 10) (*Figura 2N-O*). Finalmente, 40 anni dopo (durante i quali, nel 1965, verrà stabilito il RIA del TSH umano da Odel, Wilber e Paul) Roger Guillemin (Nobel 1977 per la Medicina, con l'isolamento del TRH) e il suo gruppo (tra i quali Wylie Vale, prematuramente scomparso alla fine del 2011), per primi, dimostrarono, in 3 pazienti ipopituitarici, la perdita della "riserva ipofisaria di TSH" (11) (*Figura 2P*), inaugurando la diagnostica dell'insufficienza tireotropica (e/o quella dei neuroni ipofisiotropi a TRH) che, nella moderna endocrinologia, costituirà il capitolo dell'ipotiroidismo centrale (12).

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Prof. Ronald M. Lechan, TUSM, Boston, USA per il reperimento di pubblicazioni originali commentate nel presente articolo.

Bibliografia

1. Means JH, Hertz S, Lerman J. The pituitary type of myxedema or Simmond's disease masquerading as myxedema. *Tr A Am Physicians* 55: 32, 1940.
2. Simmonds M. Ueber Hypophysisschwund mit toedlichem Ausgang. *Dtsch Med Wochenschr* 40: 322, 1914.
3. Simmonds M. Uber embolische Prozesse in der Hypophysis. *Virchow's Arch Pathol Anat* 217: 226, 1914.
4. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Path and Bact* 45: 189, 1937.
5. Sheehan M. Simmond's disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Quart J Med* 8: 277, 1939.
6. Aschner B. Ueber die Funktion der Hypophyse. *Pfleuger's Arch Ges Physiol* 146: 1, 1912.
7. Loeb L, Basset RB. Effect of hormones of anterior pituitary on thyroid gland in the guinea pig. *Proc Soc Exp Biol Med* 26: 860, 1929.
8. Aron M. Action de la prèhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *C. R. Seances Soc Biol Fil* 102: 682, 1929.
9. Houssay BA, Biasotti A. La diabetes pancreática de los perros hipofisoprivos. *Rev Soc Argent Biol* 6: 251, 1930.
10. Houssay B, Biasotti A, Magdalena A. Hypophyse et thyroïde. Hypophyse et hypertrophie compensatrice de la thyroïde. *CR Seances Soc Biol Fil* 110: 142, 1932.
11. Fleischer N, Burgus R, Vale W, Dunn T, Guillemin R. Preliminary observations on the effect of thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 31: 109, 1970.
12. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: De Groot LJ (Ed) *Thyroid disease*. www.thyroidmanager.org, ch. 9.3.1., 2012.