

3^a Sessione

Patologie endocrine: il ruolo del laboratorio

Moderatori: Prof. Marcello Ciaccio (Palermo)
Prof. Alberto Janni (Palermo)

Patologie endocrine: il ruolo del laboratorio

Marco Attard

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

L'endocrinologia è una branca relativamente giovane della Medicina Interna; è stato il successivo sviluppo delle tecniche di misurazione degli ormoni (sempre più sofisticate, sensibili e specifiche) che ha consentito la trasformazione di quella che fino ad allora era un'arte in una scienza. Ciò ha ovviamente consentito una tumultuosa evoluzione di questa specialità medica; il riconoscimento e la "misurazione" degli ormoni ha permesso l'individuazione e l'inquadramento nosografico di numerose patologie legate ad eccesso o a deficit di secrezione di uno o più ormoni strutturalmente normali e, in aggiunta, di sindromi cliniche legate alla presenza di ormoni biologicamente inattivi fino a patologie caratterizzate da alterate funzioni recettoriali. In altri termini l'Endocrinologia è sempre meno arte medica e sempre più biochimica, fisiologia, farmacologia... Da ciò ha comunque tratto vantaggio la Diagnostica e quindi anche la Terapia.

Nonostante ciò l'Endocrinologia è, e deve restare, una branca della Medicina Interna. Se oggi è vero che la Clinica non può fare a meno del Laboratorio è ancora più vero il contrario e cioè che il Laboratorio non può prescindere dall'approccio clinico al Malato. Bisogna, e non solo in un'ottica di razionalizzazione delle risorse e di risparmio a cui sempre con maggiore insistenza noi Medici veniamo chiamati, che il Medico resti tale e che consideri il Laboratorio un supporto del quale non può e non deve fare a meno, non di più. Bisogna evitare di cedere alla tentazioni del Laboratorio: l'effettuazione di esami in "batteria" è sempre inutile se non addirittura fuorviante; deve essere la Clinica a far formulare il sospetto diagnostico che poi sarà suffragato, misurato e monitorato dal Laboratorio. I risultati degli esami non vanno accettati acriticamente ma devono passare al vaglio del Clinico e quindi giustamente interpretati e valorizzati.

Le malattie della tiroide

Marco Attard, Leonardo Gambino, Adele Maniglia

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

Ogni tentativo di classificazione nosografica delle malattie tiroidee deve tener conto di due parametri: il volume della ghiandola (normale - ridotto - aumentato) ed il suo atteggiamento funzionale (ipertiroidismo - ipotiroidismo - eutiroidismo). Una possibile classificazione clinico-funzionale distingue quindi: a) malattie nelle quali è coinvolta solo la funzione ghiandolare; b) malattie nelle quali è coinvolta solo la morfovolumetria ghiandolare; c) malattie nelle quali modificazioni volume e di funzione coesistono. E' comunque vero che nella storia naturale di ogni singola forma patologica è possibile la presenza di alterazioni funzionali transitorie (tireotossicosi da citolisi delle tiroiditi subacute) o tardive (comparsa di aree di autonomia funzionale nel gozzo multinodulare inveterato) o il viraggio funzionale (Hashitoxicosis, esordio della tiroidite di Hashimoto evolvente poi in ipotiroidismo). Le tabelle 1 e 2 riassumono le classificazioni degli iper e degli ipotiroidismi.

Le tiroiditi, patologie diagnosticate con sempre maggiore frequenza, vanno distinte in forme acute (rare), subacute e le croniche (in particolare le patologie autoimmuni). I tumori tiroidei possono derivare dall'epitelio ghiandolare (carcinoma papillifero, follicolare, forme poco differenziate, anaplastico), dal connettivo o dal tessuto linfatico (linfomi, sarcomi...) e possono essere secondari (metastasi in tiroide di tumori con altra insorgenza). Il carcinoma midollare della tiroide è una neoplasia che invece prende origine dalle cellule parafollicolari della ghiandola. L'approccio diagnostico al paziente affetto da patologia tiroidea prende avvio dalla raccolta anamnestica ed è quindi seguito dall'esame clinico del paziente. La raccolta delle informazioni deve inizialmente prendere in considerazione la presenza, attuale o pregressa, di patologie generali gravi (malattie epatiche, renali, del cuore...) e/o l'assunzione di farmaci che possono interferire con la funzione tiroidea (amiodarone, iodio, litio, interferone...) o "di per sé" condizionare una tireotossicosi (assunzione di ormoni tiroidei o loro cataboliti). Successivamente sarà valutata l'anamnesi specifica, che prenderà in considerazione:

- a) zona di provenienza del paziente (area ad apporto iodico sufficiente o area d'endemia gozzigena)
- b) familiarità per malattie della tiroide (molte patologie autoimmuni ed alcune forme di patologia neoplastica, in specie il carcinoma midollare, hanno andamento familiare e sono condizionate geneticamente)
- c) pregressa esposizione a radiazioni sul collo (è questa l'unica causa etiologica nota ed accertata del carcinoma tiroideo)
- d) epoca di comparsa della tumefazione tiroidea e/o dei disturbi di carattere generale
- e) velocità di accrescimento della tumefazione
- f) eventuale riferimento a sintomatologia d'ingombro locale (dispnea, disfagia, sensazione di soffocamento...)

Tabella 1

IPERTIROIDISMI DA PRODUZIONE AUTONOMA DI ORMONI DA PARTE DI AREE NODULARI DELLA GHIANDOLA

- a) adenoma tossico
- b) gozzo multinodulare tossico

IPERTIROIDISMI DA AUMENTATA PRODUZIONE DI ORMONI TIROIDEI STIMOLATA

- a) dal TSH ipofisario (da inappropriata secrezione di TSH)
 - da adenoma ipofisario TSH-secernente
 - da resistenza selettiva ipofisaria agli ormoni tiroidei
- b) da immunoglobuline prodotte con meccanismi autoimmunitari
 - malattia di Basedow (gozzo diffuso tossico)
 - fase ipertiroidea della tiroidite di Hashimoto (Hashitossicosi)

- c) da assunzione di farmaci

TIREOTOSSICOSI DA AUMENTO DEGLI ORMONI CIRCOLANTI, SENZA IPERTIROIDISMO

- a) fattizia o iatrogena
- b) da assunzione di iodio
- c) tireotossicosi delle tiroiditi destruenti

FORME RARE

- a) mola vescicolante
- b) struma ovarica
- c) metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo

Tabella 2

IPOTIROIDISMO PRIMARIO

- a) da riduzione della "massa" di tessuto tiroideo funzionante
 - congenita: agenesia, ipogenesia, ectopia tiroidea
 - acquisita

iatrogena da tiroidectomia, da radioiodioterapia, da RT esterna

da cause patologiche tiroidite cronica linfocitaria (varietà atrofica o classica con gozzo)

- b) da alterazione dell'ormonogenesi

congenita: blocco di una o più tappe dell'ormonosintesi per deficit dell'enzima specifico

acquisita: da farmaci che interferiscono sull'ormonosintesi (litio, iodio, tionamidi)

- c) da carenza iodica grave

IPOTIROIDISMO CENTRALE

- a) secondario (ipofisario)
- b) terziario (ipotalamico)

DA RESISTENZA PERIFERICA ALL'AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

(sindrome di Refetoff

- g) presenza / assenza / evoluzione di disturbi di carattere generale potenzialmente riferibili ad alterata funzione ghiandola

La sintomatologia delle forme di ipo ed ipertiroidismo è direttamente correlata all'azione degli ormoni ed è quindi abbastanza caratteristica; nell'ipertiroidismo sono variamente presenti cardiopalmo, calo ponderale, insonnia, ansia, facile faticabilità, sguardo "spaurito"... così come l'ipotiroideo si caratterizza per il mixedema, l'aumento di peso, l'ipersonnia, l'intolleranza al freddo, la secchezza della cute...L'*esame clinico* del paziente affetto da malattia della tiroide prevede l'esame obiettivo locale ed una visita generale volta ad individuare i segni del coinvolgimento funzionale della ghiandola; ovviamente sarà anche ricercata la presenza dei segni dell'oftalmopatia basedowiana.

L'*esame obiettivo* locale verificherà palpabilità e dimensioni della ghiandola; della tiroide e delle singole formazioni nodulari apprezzabili sarà valutata superficie, consistenza, dolorabilità, spostabilità sui piani superficiali e su quelli profondi (anche durante gli atti di deglutizione). La palpazione del collo dovrà essere estesa alle regioni laterocervicali per la ricerca di linfoadenomegalie satelliti. L'*esame generale* dovrà prendere in considerazione lo stato di numerosi organi ed apparati; le forme conclamate di ipo ed ipertiroidismo caratterizzano a tal punto il paziente che spesso la diagnosi è immediata, ispettiva. Ovviamente esistono forme subdole, pauci o monosintomatiche, subcliniche, più difficili a riconoscersi; in questi casi il successivo iter diagnostico consentirà la verifica. L'approccio clinico deve comunque almeno prevedere: a) l'esame della cute (iperidrata, sudata nell'ipertiroideo; secca, mixedematosa e a volte desquamante con rarefazione della peluria nell'ipotiroideo); b) l'eventuale presenza dei segni oculari dell'ipertiroideo; c) l'esame obiettivo del cuore (tachicardia e a volte tachiaritmia nell'ipertiroideo; bradicardia e toni parafonici nell'ipotiroideo); d) l'esame neurologico ("paziente impaziente", nervoso, tachilalico, insofferente, con tremori digito-palpebrali l'ipertiroideo;

apatico, sonnolento, bradilalico e torpido l'ipotiroidismo). Priorità e scelte delle procedure del successivo iter diagnostico varieranno in relazione alle indicazioni dell'approccio clinico-anamnestico e alla diversa incidenza territoriale delle varie patologie. Saranno anche le condizioni ambientali nelle quali ci si trova ad operare ad indirizzare l'algoritmo diagnostico che quindi non può dettato con carattere di universalità. Ovviamente le scelte dovranno essere indirizzate all'efficacia diagnostica massima e dovranno tenere in considerazione il rapporto costo-beneficio.

L'esperienza del nostro gruppo ha da tempo valorizzato il ruolo diagnostico dell'*ecografia* del collo; a nostra avviso è lo strumento d'imaging che meglio completa l'esame clinico e fornisce indicazioni chiare (su morfovolumetria, struttura e funzione della ghiandola) che consentono al Clinico di "orientarsi" e quindi di programmare il successivo iter diagnostico. Lo studio ecografico della tiroide da indicazioni su localizzazione, volume e struttura della ghiandola. La presenza di una alterazione diffusa dell'ecogenicità parenchimale (ridotta, simile a quella dei muscoli limitrofi) è tipica, pressochè patognomonica delle tireopatie autoimmuni. Le lesioni focali vanno invece studiate con attenzione; numerosi segni sono stati di volta in volta indicati come indicativi di patologia neoplastica. L'ecografia non consente comunque, se non in rari casi, la diagnosi certa di neoplasia tiroidea; i noduli sospetti hanno margini poco netti, sono irregolarmente ipoecogeni, riccamente vascolarizzati (echocolor-patter di tipo III: vascolarizzazione peri ed intralesionale) e spesso contengono microcalcificazioni. L'ecografia dovrà essere estesa a tutto il collo al fine di individuare l'eventuale presenza di linfadenomegalie sospette o francamente metastatiche; saranno studiate le stazioni linfonodali locoregionali. I linfonodi ripetitivi hanno forma tondeggianti ed ecogenicità spesso sovvertita (che può variare dalla presenza di tessuto "parenchimale" con microcalcificazioni e/o aree di anecogenicità al tessuto fortemente ipoecogeno), possono essere riccamente vascolarizzati, perdere il cosiddetto "segno dell'ilo" ed avere margini non ben netti. Solo raramente il tireopatico necessita di altre indagini strumentali. Lo studio TAC e/o RM è indicato nei soggetti con gozzo ad estrinsecazione retrosternale; infatti l'ecografia non consente un completo bilancio di estensione della malattia.

Il *laboratorio* offre un supporto indispensabile che deve essere però utilizzato con cognizione per evitare l'effettuazione di una moltitudine di dosaggi superflui. Il sospetto di malattia "disfunzionale" si avvarrà del dosaggio delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT3 e preferibilmente FT4) e del TSH; solo raramente (tireotossicosi factitie, medicamentose) trova indicazione il dosaggio della tireoglobulina (sempre elevata nelle tireotossicosi endogene, bassa-normale nei casi dovuti ad assunzione "surrettizia" di ormone tiroideo). Nell'ipotesi di malattia autoimmune si doseranno, oltre agli esami di funzione ghiandolare sopra riportati, anche gli autoanticorpi (ab-hTg, anti-TPO ed anti-recettore del TSH, positivi nelle forme iperfunzionali). Gli schemi 1 e 2 riportano l'algoritmo diagnostico suggerito nel sospetto di patologia tiroidea "disfunzionale". Il paziente con tireotossicosi e quello ipotiroidico saranno periodicamente sottoposti a valutazioni di laboratorio; la posologia dei farmaci sarà infatti adeguata al risultato clinico e quello di dosaggi.

Il laboratorio può fornire importanti indicazioni nei soggetti con flogosi subacuta della ghiandola. Infatti la tiroidite di De Quervain, la cui diagnosi clinica è agevole nelle forme conclamate, si accompagna sempre ad elevazione, anche notevole, degli indici di flogosi (VES, proteina C reattiva, fibrinogeno, alfa2 globuline...); questi stessi devono essere utilizzati nel follow up del paziente. Solo raramente può rendersi necessario valutare alcuni parametri biochimici che forniscono informazioni indirette dello stato funzionale della ghiandola (indicatori "periferici"); ovviamente la conoscenza del fenomeno può lasciare individuare forme subcliniche e misconosciute della patologia. La condizione di tireotossicosi si caratterizza per la presenza di elevati livelli di osteocalcina, fosfatasi alcalina, ferritina, SHBG e bassi livelli di colesterolo mentre nell'ipotiroidismo aumentano la CK ed i valori di colesterolo. Non vi è più ragione di dosare le quote totali degli ormoni tiroidei; infatti queste risentono delle variazioni della Thyroxine Binding Protein (TBG).

Quest'ultima aumenta in gravidanza, durante l'assunzione di estrogeni, in corso di epatopatia cronica... e si riduce in corso di terapie con steroidi, nei pazienti con gravi malattie sistemiche e nelle sindromi nefrotiche. Il laboratorio offre pochi aiuti nella diagnosi di neoplasia tiroidea; in particolar modo il dosaggio della tireoglobulina è del tutto inutile, e a volte fuorviante, nella diagnosi di tumore tiroideo. Diverso, e fondamentale, è invece il ruolo del dosaggio di questa proteina nel follow up del paziente operato per neoplasia maligna; la tireoglobulina, nel paziente tireodectomizzato e poi trattato con I¹³¹I, ha significato di marcatore neoplastico. E' bene ricordare che valori bassi-indosabili di tireoglobulina in corso di terapia sostitutiva-soppressiva con l-tiroxina non consentono di escludere con categoricità la persistenza e/o la recidiva di malattia neoplastica; infatti il significato prognostico di questo parametro è molto maggiore in condizioni d'ipotiroidismo, quando la stimolazione del TSH endogeno favorirà sintesi e secrezione della proteina. Negli ultimi anni la produzione e successiva commercializzazione del TSH ricombinante umano (rhTSH) ha facilitato il lavoro del Medico e ridotto i disagi dei pazienti; il test di stimolazione con rhTSH (0,9 mg i.m. in due giorni consecutivi) ha quasi completamente sostituito le valutazioni in ipotiroidismo che adesso vengono riservate a casi selezionati. Calcitonina (e CEA) si elevano invece nei soggetti con carcinoma midollare della tiroide; il dosaggio sistematico di questi parametri nel paziente con nodulo tiroideo è comunque dibattuto e non da Tutti suggerito. Per certo questi marcatori hanno un ruolo prioritario nel follow up del paziente. Notevole importanza ha altresì il test di stimolo con pentagastrina che, assieme allo studio genetico (mutazione del proto-oncogene RET), consente di individuare i familiari dei pazienti con MEN 2 o carcinoma midollare familiare esposti al rischio di sviluppare la malattia; il test con pentagastrina (risposta della calcitonina allo stimolo con 0,5 mcg/kg) va anche effettuato nei pazienti operati per carcinoma midollare che hanno valori basali di calcitonina bassi/normali, al fine di verificare l'eventuale persistenza / recidiva della malattia.

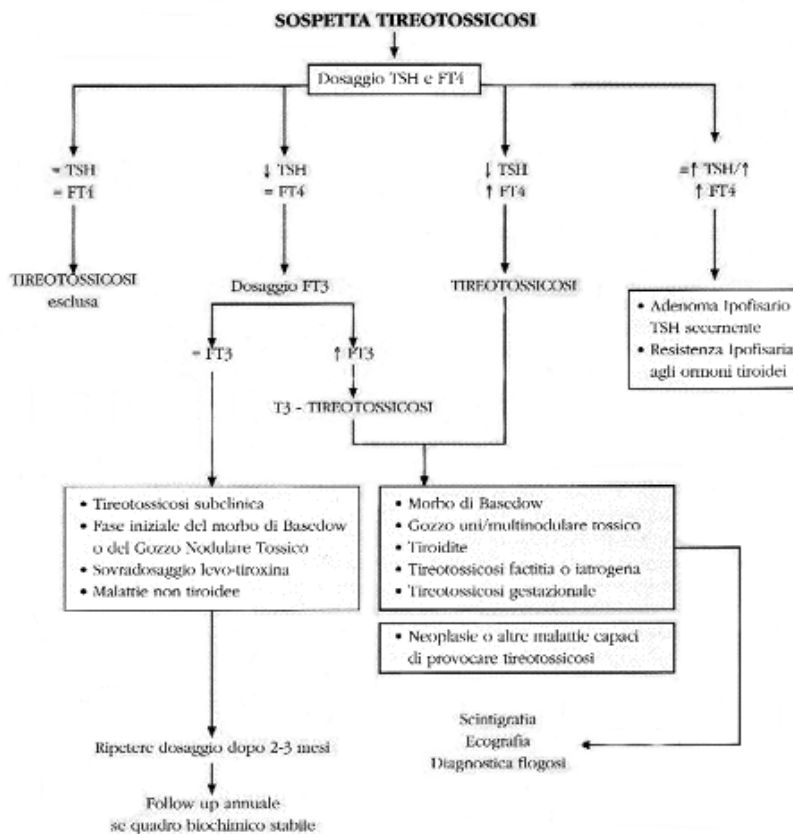
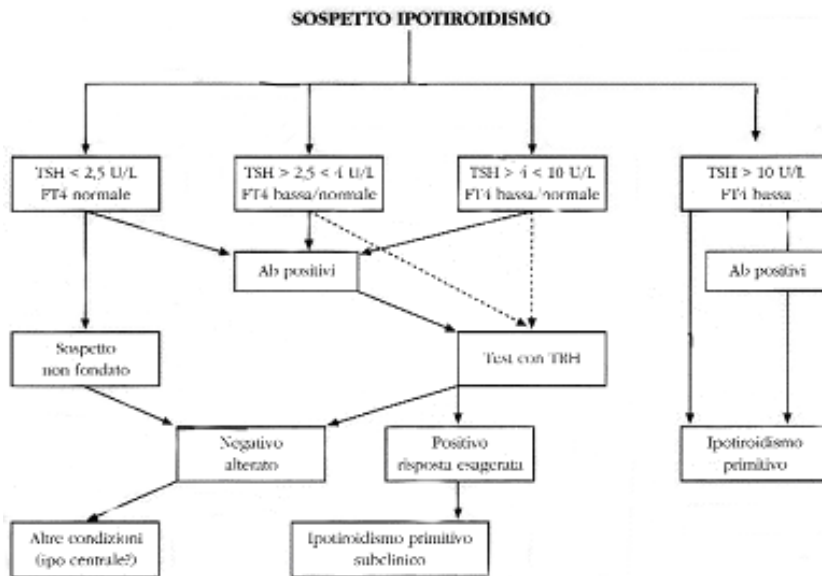
In ultimo il dosaggio della ioduria trova indicazione (oltre che sistematica negli studi epidemiologici del gozzo endemico,

da iodocarenza) nella preparazione del paziente che deve essere trattato con ¹³¹I (a- ipertiroidi da nodulo autonomamente funzionante o da patologia autoimmune; b- pazienti neoplastici operati per la ablazione del residuo e/o delle metastasi). Infatti elevati livelli di ioduria sono indicativi di un "pool ematico saturo di iodio" che di fatto renderebbe infruttuoso il trattamento terapeutico. La diagnostica strumentale delle tireopatie si completa con la scintigrafia e con l'esame citologico di agoaspirato. In era pre-ecografica l'esame scintigrafico aveva un ruolo fondamentale nell'approccio

al paziente con tireopatia in quanto forniva informazioni sia morfologiche che funzionali; le prime sono adesso ricavate, con maggiore precisione ed accuratezza, dallo studio ecografico ed infatti il ruolo della scintigrafia (e quindi anche la sua utilizzazione) è meno ampio e di fatto limitato all'individuazione dei "noduli caldi", autonomamente funzionanti. In realtà anche quest'ultima indicazione è meno assoluta, grazie ai progressi del laboratorio; infatti i metodi ultrasensibili di dosaggio del TSH consentono di differenziare i valori normali da quelli "bassi", tipici delle condizioni di tireotossicosi subclinica da nodulo autonomamente funzionante. A nostro avviso comunque l'esame scintigrafico mantiene uno spazio diagnostico nelle patologie nodulari della tiroide; infatti non è rarissima la condizione di "noduli autonomi" non ancora iperfunzionanti nei quali l'assetto ormonale è ancora del tutto normale.

L'esame citologico di agoaspirato è lo strumento diagnostico per eccellenza per le diagnosi di natura delle lesioni focali nodulari della tiroide; la sua accuratezza diagnostica è elevatissima fatta eccezione per le c.d. proliferazioni follicolari (diagnosi differenziale tra adenoma ed adenocarcinoma follicolare).

Schema 1
Schema 2



Bibliografia

1. Francesco Trimarchi e Salvatore Benvenaga "Diagnostica clinica e di laboratorio nelle tireopatie" pagg. 87-102 in "Tiroide: diagnostica per immagini e approccio clinico ragionato". R. Lagalla, M.A. Latteri, M. Attard, M. Midiri. Idelson-

Gnocchi Ed, novembre 2003

2. Giuseppe Costante e Sebastiano Filetti "L'algoritmo diagnostico" pagg. 77-85 in "Tiroide: diagnostica per immagini e approccio clinico ragionato". R. Lagalla, M.A. Latteri, M. Attard, M. Midiri. Idelson-Gnocchi Ed, novembre 2003

3. P Reed Larsen, Terry F Davies, Matin-Jean Schlumberger and Ian D Hay "Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders" pagg.331-373 in "Williams Textbook of endocrinology". Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. Saunders Ed, Tenth edition, 2003

Le patologie del surrene

Jimmy D'Azzò

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

Le ghiandole surrenali sono caratterizzate da una particolare struttura istologica che ne consente una chiara differenziazione fra la loro porzione più esterna detta "corticale" e quella più interna definita "midollare". Tale differenza è legata ad una diversa origine embrionaria delle due parti e si esprime con produzioni ormonali e correlate funzioni del tutto diverse fra loro. La corticale surrenale ha origine da cellule mesenchimali della cavità celomatica che è posta in prossimità della cresta urogenitale e, nell'adulto, è distinguibile in 3 fasce quasi concentriche le cui cellule presentano specifiche caratteristiche e sono deputate alla sintesi ed alla secrezione di specifici ormoni con effetti variamente differenti fra loro nonostante una relativa somiglianza strutturale; procedendo dall'esterno verso l'interno le tre zone della corticale vengono definite come zona glomerulare, rappresentante circa il 15% di tutta l'area corticale, zona fascicolata, corrispondente circa al 75% e, nella parte più interna, zona reticolare. Gli ormoni prodotti in tali zone, genericamente definiti steroidei, hanno in comune la struttura sterica del ciclopentanoperidrofenantrene e vengono distinti in glicocorticoidi (cortisolo, corticosterone, ecc.) prodotti nella zona fascicolata, mineralcorticoidi (aldosterone, desossicorticosterone) prodotti nella zona glomerulare ed ormoni sessuali (in prevalenza ad azione androgena quali il DHEA e la sua forma solfata DHEA-s, l'androstenedione).

La capacità di sintetizzare determinati ormoni solo all'interno di specifiche zone, ad onta della comune origine biologica, è legata alla presenza od all'essenza nelle cellule che le caratterizzano di specifici enzimi, assolutamente fondamentali perché possa svolgersi in modo regolare e coordinato la sintesi pressoché continua degli ormoni surrenali a partire da un unico precursore comune, il colesterolo, sia circolante come LDL sia sintetizzato all'interno dei surreni a partire dal coenzima A. L'attivazione della steroidogenesi è legata a numerosi fattori biologici correlati con la specifica funzione esercitata dagli ormoni la cui sintesi viene stimolata (ad esempio l'equilibrio idro-elettrolitico per i mineralcorticoidi) ma il fattore di stimolo principale è sicuramente rappresentato dall'ormone corticotropo ipofisario (ACTH), la cui secrezione è, a sua volta, regolata sia dal livello di alcuni steroidi circolanti (attraverso un tipico meccanismo di feed back) sia dal corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico. La parte più interna della ghiandola surrenale è rappresentata dalla cosiddetta midollare con origine embriologica dalla cresta neurale e le cellule che la compongono hanno, pertanto, una struttura del tutto differente rispetto a quelle della corticale e sono più simili alle componenti cellulari del sistema nervoso. Il principale prodotto ormonale secreto dalla midollare del surrene è l'adrenalina (od epinefrina), tipico esempio di un gruppo di sostanze capaci di mediare un effetto ormonale fra le cellule nervose e gli organi bersaglio (c.d. neurotrasmettitori) e genericamente definite catecolamine; in circolo e con ruolo significativo nella patologia della midollare ritroviamo altre catecolamine quali la nor-adrenalina (o nor-epinefrina), tipico neurotrasmettitore del sistema simpatico adrenergico e che è rilevabile nelle terminazioni dei nervi simpatici in periferia e nel sistema nervoso centrale ed i prodotti del catabolismo di entrambe (metanefrina e normetanefrina), importanti nella diagnostica della patologia iperfunzionante della midollare (feocromocitoma). Le malattie della ghiandola surrenale possono essere espresse sia da un eccesso che da una carenza di secrezione degli ormoni corticali (tutti od, in alcuni casi, quelli di una determinata area), dall'eccesso di produzione di catecolamine (per quanto riguarda la midollare), dalle patologie da modificazione morfologica, a loro volta distinte in funzionanti e non, e dalla patologia neoplastica, anch'essa, talvolta, funzionante o meno. Schematicamente esse possono essere classificate come:

A) Patologie da eccesso di glicocorticoidi (sindrome e malattia di Cushing, pseudo-Cushing)

B) Resistenza ai glicocorticoidi

C) Patologie da eccesso di mineral-corticoidi (adenoma e sindrome di Conn)

D) Insufficienza cortico-surrenale (primaria o malattia di Addison, secondaria o da deficit di ACTH di origine ipotalamo-ipofisaria, da sospensione di steroidi dopo terapie prolungate)

E) Deficit di mineral-corticoidi (difetti nella sintesi dell'aldosterone, difetti dell'efficacia dell'aldosterone, ipoadosteronismo con iporeninemia)

F) Iperplasia surrenale congenita (ad espressione clinica variabile, da deficit enzimatico parziale od assoluto di 21 β -idrossilasi, 3 β -olo-deidrogenasi, 17 α -idrossilasi, 11 β -idrossilasi)

G) Incidentalomi surrenalici

H) Tumori (adenomi, carcinomi)

Ognuna di queste patologie ha caratteristiche specifiche che, spesso, rendono relativamente semplice la formulazione

del sospetto diagnostico; tuttavia la complessità del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico rende a volte molto difficile una corretta definizione diagnostica, condizione essenziale per una conseguenziale adeguata scelta terapeutica. La diagnostica si basa, oltre che su un valido inquadramento clinico, su un uso accurato del laboratorio sia in senso generale che più specificatamente ormonale e sulle più moderne tecniche di imaging. Gli ormoni steroidei esercitano la loro azione ormonale su tutto l'organismo regolando numerose funzioni metaboliche e, quindi, interferendo sulla efficienza funzionale di tutte le cellule; di conseguenza il loro eccesso od il loro difetto di traduce, oltre che in effetti clinici, in modificazioni più o meno rilevanti di numerosi parametri di laboratorio (equilibrio glicemico, lipidico, idro-elettrolitico, ecc.). La diagnostica classica si basa sulla possibilità di valutare la concentrazione ematica di tali ormoni, la loro escrezione urinaria o quella di loro specifici cataboliti, il loro comportamento in condizioni dinamiche (test di stimolo o di inibizione). Le tecniche di imaging, infine, consentiranno, nella maggior parte dei casi, di individuare la sede della specifica patologia (ipofisi, surrene/i, sedi ectopiche), condizione spesso essenziale per la scelta di un adeguato provvedimento terapeutico. Il quadro clinico, in alcuni casi, è fondamentale consentendo un sospetto diagnostico già alla valutazione obiettiva (particolari tipi di obesità, irsutismo, iperpigmentazione cutanea, ecc.) principalmente negli iper e negli ipocorticismi. Il laboratorio tradizionale può esprimere dati patologici che possono confermare il sospetto diagnostico od orientare ulteriormente la diagnosi stessa (livelli glicemici, elettroliti plasmatici ed urinari, ecc.).

La diagnostica ormonale, basata in passato quasi esclusivamente sulla valutazione dell'escrezione urinaria di determinati cataboliti degli steroidi distinti sulla base di specifiche caratteristiche biochimiche (17-ketosteroidi, 11 o 17-idrossi-corticoidi), oggi si avvale di specifiche tecniche di misurazione diretta degli ormoni utilizzando metodiche per lo più di tipo radioimmunologico; è così possibile determinare la concentrazione dei vari ormoni surrenalici anche in funzione delle loro caratteristiche di fisiologica variabilità ematica (ritmo circadiano del cortisolo e dell'ACTH, secrezione notturna del cortisolo, variazioni dell'aldosterone in clino ed ortostatismo, ecc.), della loro risposta (o quella dell'ACTH) a determinati stimoli (CRF, vasopressina) o del loro comportamento dopo somministrazione di specifiche sostanze capaci di influenzarne la secrezione (desametasone a varie dosi, carico salino, captopril, ecc.).

Fra le tecniche di imaging vanno segnalate l'ecografia (di scarso ausilio soprattutto nelle patologie funzionali) ma soprattutto la Tac o la Risonanza magnetica per una adeguata definizione delle caratteristiche della regione ipotalamo-ipofisaria, delle stesse ghiandole surrenali o dell'intero organismo (in casi di secrezione ectopica di ACTH); a queste, infine, vanno aggiunte tecniche di cateterismo venoso (cateterismo dei seni petrosi, delle vene surrenaliche, ecc.) che possono consentire di prelevare campioni ematici in corrispondenza delle vene reflue di determinati distretti allo scopo di rilevare gradienti di secrezione patologici e contribuire alla identificazione di una sede di malattia altrimenti difficilmente identificabile (microadenomi ipofisari ACTH-secerntenti). Le tecniche di imaging (compresa l'ecografia) sono ovviamente fondamentali per lo studio delle patologie espansive sia di riscontro casuale (c.d. incidentalomi surrenalici) sia di franco sospetto neoplastico (carcinomi cortico-surrenalici, feocromocitomi). Il complesso ruolo svolto dagli ormoni da esse prodotte su numerosi metabolismi e su altrettanto numerose funzioni, rende le ghiandole surrenali organi di vitale importanza, assolutamente indispensabili per la vita e spiega, altresì, le rilevanti conseguenze che una loro patologica iperfunzione od un loro mancato funzionamento può provocare. La comprensione dei meccanismi fisio-patologici, la precoce identificazione delle patologie anche attraverso una adeguata padronanza delle tecniche diagnostiche di cui si dispone e la rapida attivazione di corretti procedimenti terapeutici sono gli elementi fondamentali per una corretta ed adeguata gestione delle malattie delle ghiandole surrenali.

Bibliografia

- Neville A.M., O'Hare M.J. - Histopathology of the human adrenal cortex. *Clin Endocrinol Metab*, 1985; 14, 791.
- Stewart P.M. - The adrenal cortex. In *Williams Textbook of Endocrinology*, tenth edition, renewed by Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. and Polonsky K.S., Saunders eds, 2002; 491.
- Gwynne J.T., Strauss J.F. - The role of lipoprotein in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev*, 1982; 3, 299.
- Dluhy R.G., Lawrence J.E., Williams G.H. - In *Williams Textbook of Endocrinology*, tenth edition, renewed by Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. and Polonsky K.S., Saunders eds, 2002; 552.
- Cushing H. - The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull John Hopkins Hosp*, 1932; 50, 137.
- Conn J.W. - Primary aldosteronism, a new clinical entity. *J Lab Clin Med*, 1955; 45, 3.
- Addison T. - *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. London, Highley, 1855.
- Finding J.W., Doppman J.L. - Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 23, 511.
- Oldfield E.H., Doppman J.L., Nieman L.K. et al. - Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng J Med*, 1991; 325, 897.
- Mantero F., Arnaldi G. - Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol*, 1999; 50, 141.

Le malattie ipofisarie

Alberto Janni, Francesca Rosato

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

Dopo essere state classificate in base alle loro caratteristiche tintoriali in cromofobe e cromofile (basofile e acidofile), oggi le cellule dell'adenoipofisi sono distinte in relazione a criteri immunoistochimici in tanti citotipi quanti sono gli ormoni secreti dalla ghiandola; di ogni gruppo di cellule sono state poi individuate la quantità e la loro esatta collocazione topografica nel contesto della ghiandola. L'adenoipofisi risulta così costituita per il 50% da cellule che secernono GH, per il 15-20% da cellule che secernono Prolattina (PRL), per il 15-20% da cellule che secernono ACTH e che sono in grado di produrre anche l'MSH e la beta-LPH, per il 5% da cellule che producono TSH e per il 10% da cellule gonadotrope che producono le due gonadotropine LH/FSH. Come per ogni altra ghiandola endocrina anche per l'ipofisi sono possibili condizioni di insufficienza funzionale e di iperfunzione. L'*insufficienza ipofisaria* è globale (panipopituitarismo) quando tutte le funzioni ipofisarie sono compromesse in senso deficitario; essa è dovuta per lo più ad eventi lesionali (vascolari, traumatici, tumorali, iatrogeni ...) ed è quasi sempre irreversibile. L'insufficienza è parziale o singola (isolata, monotropica) quando riguarda poche o anche una sola funzione; in questi casi, specialmente quando è isolata, piuttosto che da una alterazione primaria delle corrispondenti cellule ipofisarie dipende dal deficit, per lo più congenito, di uno o più ormoni ipotalamici che regolano il trofismo e la funzione di queste cellule.

Solo raramente le insufficienze, singole o parziali, costituiscono la tappa iniziale di un processo destinato progredire sino al panipopituitarismo. Poiché la maggior parte degli ormoni ipofisari agisce sulla funzione e sul trofismo di una ghiandola bersaglio (tiroide per il TSH, surrene per l'ACTH ...), il quadro della loro insufficienza ricalcherà sostanzialmente (con qualche elemento differenziale) quello proprio della rispettiva ghiandola bersaglio. Tali quadri sono stati descritti alle rispettive voci (ipotiroidismo, iposurrenalismo ...) e non verranno qui presi in considerazione. Anche l'insufficienza isolata di GH, quasi sempre di origine ipotalamica da deficit per lo più congenito di GHRH e responsabile della maggior parte dei casi di nanismo ipofisario, è descritta altrove. È da sottolineare il ruolo determinante che proprio il tipo di risposta del GH al GHRH, presente nel deficit di origine ipotalamica ed assente in quello di origine primaria ipofisaria, riveste per la diagnosi. A differenza dell'insufficienza, l'*iperfunzione ipofisaria* non è mai globale; essa riguarda per lo più un singolo ormone e solo in rari casi due o eccezionalmente tre ormoni contemporaneamente, come si verifica per gli adenomi ipofisari misti (GH- PRL-TSH ...). In effetti l'iperfunzione si riconnette abitualmente alla presenza di un adenoma ipofisario secernente che rappresenta la patologia ipofisaria più comune. Il 50% degli adenomi ipofisari secernono PRL, seguiti dagli adenomi GH-secernenti e poi da quelli ACTH-secernenti.

Sono rari invece gli adenomi secernenti TSH, responsabili di un quadro di ipertiroidismo i cui livelli di ormoni tiroidei aumentati coesistono "inappropriatamente" con livelli elevati di TSH. Rarissimi e per molti versi discutibili sono quelli secernenti gonadotropine. Esistono poi adenomi non funzionanti (functionless) che non hanno ricadute funzionali se non quelle indirette (come può verificarsi anche per i macroadenomi funzionanti) legate all'azione meccanica dell'adenoma sugli altri citotipi ipofisari. L'*iperprolattinemia*, oltre che alla presenza di un adenoma (macro o microadenoma) secernente PRL, è dovuta in molti casi a meccanismi che coinvolgono il controllo dopaminergico della secrezione dell'ormone. Questa infatti, anziché ad un controllo ipotalamico stimolatorio come avviene per gli altri ormoni ipofisari, soggiace ad un controllo inibitorio da parte della dopamina che, elaborata dai nuclei tuberoinfundibulari dell'ipotalamo (TIDA), raggiunge attraverso il peduncolo ipofisario le cellule a PRL dell'ipofisi, frenandone la secrezione. Di conseguenza una iperprolattinemia, oltre che da un adenoma ipofisario, può dipendere da una lesione che interrompa le vie dopaminergiche (distruzione dei nuclei TIDA, sezione chirurgica o compressione del peduncolo ipofisario ...) e soprattutto dall'azione di numerosissimi farmaci antidopaminergici che liberano la secrezione di PRL dall'inibizione dopaminica. Il largo uso di tali farmaci (a volte neanche sospettato) spiega la notevole frequenza con cui nella pratica clinica ricorrono condizioni di iperprolattinemia che per lo più si esprimono con le note manifestazioni clinico-funzionali (amenorrea-galattorrea nella donna, turbe della potenza sessuale nel maschio) alle quali si possono aggiungere, in presenza di un macroadenoma, i segni dovuti all'effetto massa esercitato dall'adenoma stesso, fra i quali i più temibili sono quelli ottico-chiasmatici. Un discreto numero di iperprolattinemie può non riconoscere una causa certa, né adenomatosa né farmacologica; queste forme sono indicate come "funzionali o idiopatiche" ed è probabile che in tali casi intervenga una primitiva alterazione della neuroregolazione dopaminergica della secrezione prolattinica.

La diagnosi di iperprolattinemia si fonda sul riscontro di un valore elevato di PRL plasmatica; mentre valori significativamente elevati sono diagnostici, non altrettanto può dirsi per valori di poco superiori al limite alto della norma, ai quali non di rado il medico attribuisce impropriamente significato patologico. Un aumento moderato della PRL può essere dovuto allo stress da puntura venosa per cui è opportuno procedere a due, tre misurazioni ravvicinate (intervallo di 20-30 minuti) in modo da eliminare tale effetto sul primo prelievo. È inoltre consigliabile effettuare il prelievo durante la prima fase del ciclo mestruale per evitare l'influenza stimolatoria della fase progesterinica. Un aumento anche significativo della PRL può riscontrarsi nell'ipotiroidismo primitivo forse per l'azione stimolatoria esercitata da TSH aumentato; di conseguenza occorre ricercare l'ipotiroidismo ogni volta che ce ne sia il sospetto o quando non sia evidenziabile una causa plausibile dell'aumento di PRL. Per molto tempo un valore di 100-150 ng/ml di PRL è stato assunto come cut-off per distinguere un adenoma da una iperprolattinemia funzionale: mentre non sussistono dubbi per la presenza di livelli

di PRL superiori a 500-1000 ng/ml (15.000 ng/ml in un nostro caso), la presenza di un microadenoma non può essere esclusa per livelli di PRL inferiori al limite proposto, così come una iperprolattinemia funzionale può raggiungere livelli superiori a questo limite. In passato questa discriminazione appariva indispensabile per le diverse strategie terapeutiche da mettere in atto (fondamentalmente chirurgiche per l'adenoma) e ciò spiega l'introduzione di test funzionali (quello che utilizzava il TRH, l'impiego di agonisti dopaminergici indiretti come la nomifensina o di antagonisti dopaminergici come il Domperidone), con risultati non sempre validi.

Oggi le nuove procedure di "imaging" che consentono di evidenziare anche microadenomi di piccolissime dimensioni e soprattutto l'attuale atteggiamento terapeutico di costante ricorso alla terapia medica (bromocriptina, cabergolina, quinagolide ...), riservando la soluzione chirurgica soltanto ai macroadenomi che provocano disturbi meccanici, specialmente ottico-chiasmatici, hanno tolto importanza a queste procedure di laboratorio per cui la diagnosi e il follow-up degli stati di iperprolattinemia restano affidati esclusivamente alla determinazione della PRL plasmatica basale sulle cui variazioni si misura l'efficacia della terapia praticata. L'*adenoma GH-secerente* provoca il gigantismo nel soggetto con cartilagini di coniugazione ancora aperte e l'acromegalia nel soggetto adulto. L'acromegalia di solito presenta un quadro molto ricco di manifestazioni cliniche, soprattutto somatiche, che consente di formulare la diagnosi con facilità, qualche volta solo al riscontro ispettivo. Soltanto di rado, e soprattutto nella fase iniziale, la sintomatologia clinica può apparire modesta. In ogni caso la determinazione del GH plasmatico basale costituisce il primo accertamento da praticare.

Mentre il riscontro di un valore molto elevato è diagnostico (oltre 20-40 ng/ml), valori inferiori a 10 possono non rivestire significato patologico: il GH ha infatti una pulsatilità secretoria, per cui un valore superiore a 5 (livello assunto sino ad alcuni anni fa come limite alto di normalità ma più recentemente spostatosi in basso), può riferirsi ad un picco secretorio normale, così come un incremento di GH può essere dovuto a meccanismi di stress o può evidenziarsi in un soggetto con diabete non controllato dalla terapia o in caso di insufficienza renale cronica. In tutti i casi va effettuato il test da carico orale di glucosio (OGTT) poiché la somministrazione di 75-100 gr di glucosio sopprime costantemente nel soggetto normale i livelli di GH sino a 1-2 ng/ml mentre ciò non avviene nel soggetto acromegalico nel quale i livelli di GH restano alti e non di rado si incrementano ulteriormente. L'OGTT costituisce test indispensabile per la diagnosi di acromegalia attiva. Un altro parametro ampiamente utilizzato per l'accertamento della malattia e per la valutazione della sua attività è il dosaggio dell'IGF1 (ex Somatomedina C) che come è noto costituisce il fattore di crescita elaborato dal fegato sotto lo stimolo del GH ipofisario ed è il tramite con cui si esercita l'azione periferica tissutale di GH.

Esso pertanto è indicativo dello stato di attività della malattia poiché aumenta nell'acromegalia attiva e si normalizza nei pazienti che sono in remissione (ciò rende possibile una divaricazione tra i valori di GH e quelli di IGF1 per cui non di rado accade di dovere affermare l'attività della malattia nonostante l'avvenuta normalizzazione dei livelli di GH).

In passato sono stati utilizzati numerosi altri test diagnostici, molti ormai caduti in disuso. Uno di questi è il test al TRH che veniva praticato come test di previsione di recidiva nei soggetti già operati: la mancata risposta del GH al TRH è indice prognostico favorevole nei soggetti operati di adenomectomia selettiva mentre la persistenza o la ricomparsa di una risposta positiva è indicativa di recidiva a breve o a lungo termine. Infine un test di previsione di risposta terapeutica è quello alla somatostatina; nei soggetti acromegalici responsivi si ha una graduale decremento di GH sino alla normalizzazione, seguito non di rado da un rebound alla cessazione dell'effetto inibitorio del farmaco. Altri test (al GnRH, al GHRH, all'Arginina, test di tolleranza insulinica...) hanno perso molto del loro ruolo diagnostico-funzionale e sono stati quasi del tutto abbandonati. Recenti test di valutazione delle proteine leganti l'IGF1 (IGFBP1, IGFBP3) sono ancora alla portata di pochi laboratori e la loro valenza diagnostica non è ancora completamente chiarita.

L'*adenoma ad ACTH*, responsabile della malattia di Cushing, è un microadenoma (è il classico adenoma basofilo dimostrato da Cushing che descrisse anche il corrispondente quadro clinico ed attuò il primo intervento di rimozione chirurgica). Esso è descritto, con le procedure diagnostiche adoperate, insieme alle altre malattie del surrene e non viene qui riproposto. Un breve cenno meritano i quadri funzionali patologici connessi con la *secrezione gonadotropinica ipofisaria*, non tanto quelli inseriti nel contesto di un panipopituitarismo quasi sempre dovuto a cause lesionali, quanto le forme da deficit isolato della secrezione gonadotropinica indicati come "ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico" dovuto a deficitaria secrezione pulsatile di GnRH ipotalamico e come Sindrome di Kalmann nella quale l'ipogonadismo, anch'esso ipotalamico, è associato ad anosmia a causa della alterata migrazione su base genetica dei neuroni GnRH-secerenti, originariamente situati nei pressi dei bulbi olfattori. Nei due ipogonadismi sono coinvolte entrambe le gonadotropine per cui la compromissione testicolare riguarda sia la sezione tubulare che quella androgeno-secerente. Raramente è coinvolta una sola gonadotropina, quella LH che determina il quadro dell'"eunuco fertile" o quella FSH responsabile del solo deficit spermatogenetico. Il quadro dell'ipogonadismo ipogonadotropo maschile è più nettamente rappresentato in età prepubere dove provoca una condizione di impuberismo che non quando compare nell'adulto nel quale le ricadute somatiche e quelle funzionali sono meno significative.

Le indagini di laboratorio per questo tipo di ipogonadismo si basano sul dosaggio di FSH e di LH sia in condizioni basali, con eventuale valutazione della pulsatilità, che dopo stimolo con GnRH e/o clomifene (antiestrogeno che stimola la secrezione di GnRH). È ovvio che debbono essere escluse cause acquisite di ipogonadismo ipogonadotropo come quello dovuto all'effetto massa degli adenomi o di altri tumori ipofiso-ipotalamici, nei quali vanno dosati anche gli altri ormoni ipofisari e dovrà essere valutata la funzione testicolare, sia nel versante ormonale (dosaggio del testosterone basale e dopo stimolo con HCG, più raramente dosaggio degli estrogeni o di altri steroidi androgeni) che nel versante

tubulare, effettuando lo studio quantitativo/qualitativo del liquido seminale.

L'ipogonadismo ipogonadotropo nella donna si esprime con l'alterazione mestruale (amenorrea) mentre i segni dell'ipoestrogenismo sono quasi sempre poco rappresentati. Specialmente nella donna va tenuta presente la possibilità che l'ipogonadotropinismo (soprattutto quello di segno LH) dipenda da una condizione di iperprolattinemia, comunque indotta. Non esistono quadri patologici riferibili a ipersecrezione primitiva delle gonadotropine. L'iperipogonadotropinismo è sempre secondario a patologia lesionale o funzionale primitiva delle gonadi, testicolo, ovaio ed è dubbia l'esistenza di un adenoma gonadotropico-secrente.

Bibliografia

- Roger D Cone, Malcom J Low, Joel K Elmquist and Judy L Cameron "Neuroendocrinology" pagg.81-176 in "Williams Textbook of endocrinology". Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. Saunders Ed, Tenth edition, 2003
- Shlomo Melmed and David Kleinberg "Anterior Pituitary" pagg. 177-279 in "Williams Textbook of endocrinology". Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. Saunders Ed, Tenth edition, 2003

I ritardi di crescita

Francesco Janni, Piernicola Garofano

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

La crescita è un processo fisiologico dipendente dalla interazione tra fattori endogeni (endocrino-metabolici) ed esogeni (psico-socio-economici e nutrizionali) con la capacità, geneticamente determinata, di accrescimento dell'individuo. La crescita staturale è variabile in rapporto alle diverse fasi di sviluppo del soggetto. Dopo i processi di moltiplicazione, differenziazione cellulare ed organogenesi (fase embrionale), intorno alla 10^a settimana di vita intrauterina il feto, della lunghezza di circa 3 cm e del peso di poco meno di 3 g, inizia la fase di accrescimento lineare che raggiunge il picco, di circa 10 cm/mese, alla 20^a settimana con successiva, progressiva, riduzione della velocità di crescita che, alla fine del terzo trimestre di gravidanza è di circa 2 cm/mese. La curva di incremento ponderale ha un andamento differente, con picco di crescita intorno alla 34^a settimana. Il neonato a termine (38^a-42^a settimana) di dimensioni normali (AGA: Appropriate for Gestational Age) è lungo fra i 48 ed i 52 cm, ha una circonferenza cranica di circa 35 cm (superiore alla circonferenza toracica che è di circa 33 cm e con rapporto capo:corpo di 1:4 - nell'adulto tale rapporto è di 1:8) e pesa fra i 2600 ed i 3700 g, valori corrispondenti rispettivamente al 10° ed al 90° percentile della griglia di Denver. Nel neonato e nel lattante la velocità di crescita annua (VCA) è molto elevata cosicché, dopo il primo anno di vita extrauterina, l'infante ha triplicato il suo peso ed ha incrementato del 50% la sua statura.

Tale rapido accrescimento si riduce progressivamente e da una VCA di 28-30 cm nei primi due mesi di vita si passa ad una VCA di 10-12 cm nel secondo anno, al termine della prima infanzia. Negli anni successivi la VCA si riduce progressivamente sino ad un minimo di 5-6 cm della fase pre-puberale. Durante la pubertà vengono raggiunte la maturità sessuale e la fertilità, si sviluppano i caratteri sessuali secondari (differente distribuzione di adiposità e peluria nei due sessi, abbassamento del tono della voce nel maschio, sviluppo mammario nella femmina...) e, in concomitanza con profonde modificazioni psichiche, si realizzano il pieno sviluppo delle masse muscolari e della funzione cardio-respiratoria con incremento della forza fisica e della resistenza allo sforzo ed il raggiungimento del picco di mineralizzazione ossea, con VCA di 9-11 cm (scatto di crescita puberale): in tale fase l'incremento complessivo della statura è di circa 25 cm nella femmina e 28 cm nel maschio, nel quale lo sviluppo puberale si realizza con un ritardo di circa due anni, cosicché la differenza nella statura finale - di circa 13 cm - tra i due sessi è prevalentemente legata al più lungo periodo di crescita pre-puberale che si realizza nel maschio. La curva di crescita ponderale si stabilizza intorno ai due anni su valori che rimangono costanti sino alla fine della seconda infanzia, intorno ai sei anni, quando si evidenzia un lieve incremento fino allo scatto ponderale. Dall'età di due anni all'epoca pre-puberale si assiste, quindi, ad una riduzione della curva di crescita lineare e ad un incremento della curva ponderale; nel periodo puberale si verifica una brusca inversione di tendenza con lo scatto di crescita lineare ed il raggiungimento della statura adulta.

L'accrescimento somatico è regolato dalla interazione tra numerosi fattori endocrini e metabolici. Nella fase di sviluppo intra-uterino la crescita dipende prevalentemente da IGF2 ed insulina, come dimostrato dall'evidenza di macrosomia fetale in madri diabetiche. Nel neonato e nel lattante la crescita lineare è regolata prevalentemente dal potenziale genetico del soggetto e diviene progressivamente GH-dipendente nei mesi successivi di sviluppo. Il GH interagisce con gli ormoni tiroidei che nell'infanzia sono fondamentali anche per lo sviluppo del sistema nervoso, con il PTH e la CT che con la vitamina D regolano l'equilibrio calcio-fosforico e la mineralizzazione ossea, con l'insulina che con gli ormoni anti-insulari (tra cui lo stesso GH, il glucagone, l'adrenalina ed i glucocorticoidi un cui eccesso ha azione negativa sul metabolismo osseo) garantisce un corretto equilibrio metabolico indispensabile per un regolare processo accrescitivo e, nel periodo puberale, con le gonadotropine (LH ed FSH). Queste ultime, determinando la secrezione di steroidi sessuali maschili e femminili garantiscono, attraverso complesse interazioni con l'asse GH-IGF1, la attivazione e la progressione puberale, lo scatto di crescita legato al potenziamento della azione del GH sulle cartilagini di coniugazione, di cui favoriscono la saldatura, ed il raggiungimento della statura definitiva e del picco di mineralizzazione ossea. Degli ormoni descritti il più importante nel processo di accresci-

mento è il GH, un polipeptide di 191 aminoacidi secreto dalle regioni anterolaterali dell'adenipofisi. La secrezione di tale ormone dipende dalla produzione ipotalamica integrata del GHRH, polipeptide di 44 aminoacidi specifico per la liberazione di GH, e della somatostatina (SS), tetradecapeptide presente anche in altre sedi dell'organismo ove regola la secrezione di TSH, insulina, glucagone e di altri ormoni gastroenteropancreatici, che la inibisce. Il SNC elabora catecolamine (dopamina, adrenalina, noradrenalina), serotonina, acetilcolina, GABA ed altri neuropeptidi che modulano la secrezione di GHRH e SS: gli agonisti dopaminergici, come la L-Dopa e la bromocriptina, stimolano il release di GH mentre gli antagonisti della dopamina, come le fenotiazine ed i butirrofenoni, inibiscono la secrezione di GH; anche gli antagonisti alfa adrenergici, come la fentolamina, inibiscono la secrezione di GH mentre i betabloccanti, come il propranololo, aumentano la risposta del GH ai vari stimoli; i farmaci antiserotoninergici, come la ciproptadina, inibiscono la secrezione di GH e, recentemente, è stato dimostrato che l'atropina, ed altri antagonisti colinergici, sono in grado di bloccare la liberazione di GH indotta dal GHRH. Il GH circolante si lega per il 50% ad una specifica proteina vettrice, la GHBP che presenta un elevato grado di omologia con il dominio extracellulare dello specifico recettore dell'ormone (GHR), appartenente alla famiglia dei recettori per le citochine. Attraverso il legame con quest'ultimo, il GH esplica una azione metabolica o stimola la liberazione delle somatomedine, IGF1 ed IGF2, peptidi a catena singola di 70 e 67 aminoacidi, circolanti in associazione con specifiche binding proteins di cui l'IGFBP3, che lega oltre il 70% delle somatomedine, è la più importante essendo i suoi livelli direttamente correlati con la secrezione di GH e di IGF1 e con le condizioni nutrizionali del soggetto.

Le somatomedine si legano a recettori di tipo I e di tipo II, che presentano gradi variabili di omologia con il recettore dell'insulina. L'IGF1 è prodotto soprattutto dal fegato ove esplica prevalente azione endocrina, ma agisce anche con meccanismo paracrino ed autocrino, in particolare al livello delle cartilagini di accrescimento, ove il GH stimola la differenziazione dei condroblasti in condrociti e la neoapposizione di matrice cartilaginea costituita da collagene, mucopolisaccaridi e proteine, mentre l'IGF1 stimola la espansione clonale di tali elementi cellulari. Quando si lega a recettori localizzati sulla membrana di cellule di specifici tessuti (mucolare, adiposo...), il GH esplica azione prevalentemente metabolica. In particolare, aumenta la captazione degli aminoacidi da parte delle cellule, stimola la trascrizione e la traduzione del mRNA favorendo così tutte le fasi della sintesi delle proteine di cui inibisce il catabolismo: in presenza di istidina o di arginina circolanti, la secrezione di GH viene stimolata. La lipolisi, con liberazione in circolo di NEFA, è stimolata dal GH, i cui livelli circolanti tendono ad aumentare nel digiuno protratto, probabilmente al fine di preservare la quota proteica ed utilizzare, in assenza di glucosio, gli acidi grassi come fonte alternativa di energia.

Sul metabolismo glucidico il GH, dopo una fugace azione insulinolo-simile, antagonizza, a livello post-recettoriale, la azione dell'insulina: in condizioni patologiche con eccesso di GH (acromegalia) vi è tendenza al diabete mellito, mentre l'ipoglicemia rappresenta il più potente stimolo alla liberazione di GH. Infine, il GH ha azione sodio-ritentiva e favorisce il riassorbimento del fosforo e la escrezione renale di calcio. Quindi, il GH esplica molteplici funzioni, ed un suo deficit si estrinseca, a lungo termine, oltre che con iposomatismo, con alterazioni della composizione corporea, con aumento del rapporto massa grassa/massa magra e del tessuto adiposo periviscerale, con ipercolesterolemia correlata a riduzione del rapporto HDL/LDL colesterolo, con capacità contrattile miocardica e gittata cardiaca diminuite ed associate a tendenza all'ischemia da sforzo, con facile faticabilità e trofismo mucolare ed osseo ridotti con tendenza alla osteopenia. L'anamnesi e l'esame clinico-auxologico del bambino sono fondamentali, prima di un eventuale approccio laboratoristico-strumentale ai ritardi di crescita. Nell'ambito della valutazione anamnestica, è necessario escludere familiarità per bassa statura non patologica (BSF: *Bassa Statura Familiare*) e per *Ritardo Costituzionale di Crescita e Pubertà* (RCCP). Inoltre, è fondamentale l'anamnesi riguardante la modalità del parto, al fine di escludere traumi responsabili di possibile ipopituitarismo (CPHD: *Combined Pituitary Hormone Deficiency* o IGHD: *Isolated Growth Hormone Deficiency*), e le dimensioni neonatali, al fine di identificare bambini SGA (*Small for Gestational Age*) o con IUGR (*Intrauterine Growth Retardation*).

La *Sindrome da Ritardo di Crescita* si riscontra nei bambini di età inferiore ai 2 anni, e si caratterizza per scarso aumento ponderale con o senza scarso aumento staturale: la maggior parte dei bambini "attraversa" i percentili dell'altezza durante i primi 18 mesi di vita, con differenze legate al proprio patrimonio genetico; se lo "shift" dei percentili risulta inadeguato in rapporto al patrimonio genetico del bambino o persiste dopo i 18 mesi, si rende necessaria una attenta valutazione che, spesso, evidenzia una anamnesi suggestiva per problemi psico-sociali correlati alla assenza del rapporto con la madre, valutabile col supporto di un'assistente sociale, talora associati a malnutrizione. Condizioni di *Nanismo Psicosociale* sono osservabili anche in epoche successive dell'infanzia, in soggetti che vivono in condizioni di grave carenza affettiva. In assenza di anamnesi positiva per deprivazione affettiva e/o per malnutrizione, è necessario escludere, anche con esami laboratoristico-strumentali (dosaggio di EMA/tTG, test del sudore...), *malattie da malassorbimento intestinale* alcune delle quali, come la celiachia, particolarmente frequenti e paucisintomatiche, nonché *patologie epato-renali, cardio-respiratorie ed ematologiche*. Qualora il quadro clinico ne sia suggestivo, sarà necessario escludere sindromi dismorfiche associate a bassa statura (Turner, Ullrich-Noonan, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Russel-Silver, Williams...) e *displasie scheletriche* (acondroplasia, ipochondroplasia, pseudopseudoipparatiroidismo o osteodistrofia di Albright...). Le cause endocrine di bassa statura sono, oltre al *deficit di GH* (GHD), *l'ipotiroidismo*, *l'ipercorticism* (da sindrome di Cushing, che nell'età pediatrica è maggiormente correlata a neoplasie surrenaliche, o iatrogeno, da assunzione cronica di elevate dosi di corticosteroidi per patologie bronchiali su base allergica, eczemi

gravi, nefropatie, artrite reumatoide, sindrome adreno-genitale), il *diabete mellito* scompensato e lo *pseudoipoparatiroidismo* ove, comunque, ad elevati livelli circolanti di PTH, correlati a resistenza periferica a tale ormone, con ipocalcemia ed iperfosforemia, si associa displasia ossea, geneticamente correlata, con nanismo disarmonico (sindrome di Albright). Il deficit isolato di GH (IGHD) congenito può essere trasmesso con meccanismo autosomico recessivo associato ad assenza (deficit di tipo IA) od a riduzione (deficit di tipo IB) della secrezione dell'ormone, con meccanismo autosomico dominante (deficit di tipo II) o con meccanismo legato al cromosoma X, dominante (deficit di tipo III). Il deficit congenito di GH può associarsi a deficit di altri ormoni ipofisari (CPHD) con trasmissione autosomica recessiva (tipo I) o legata al cromosoma X (tipo II). Mentre nell'IGHD sono state rilevate mutazioni del gene 1 dell'ormone della crescita (GH1) e del gene che codifica per il recettore del releasing hormone dell'ormone della crescita (GHRHR), nel CPHD sono ipotizzabili mutazioni dei geni che regolano la differenziazione delle cellule adenoipofisarie: Pit1 (POU1F1), quando mutato, è responsabile di CPHD caratterizzato da deficit di GH, TSH e PRL, mentre nelle mutazioni di Prophet of Pit1 (PROP1), ai suddetti deficit, si associa quello di LH/FSH ed, in alcuni casi, di ACTH.

Recenti studi effettuati su HESX1, appartenente alla classe paired-like dei geni homeobox, hanno dimostrato come delezioni omozigoti a carico dello stesso sono correlate, nel topo, a gravi alterazioni del prosencefalo, con assenza delle vescicole ottiche ed ipoplasia ipofisaria. Mutazioni di tale gene sono state individuate anche nell'uomo, sia in omozigosi che in eterozigosi, e sono correlate a quadri clinici variabili fra IGHD, CPHD e displasia setto-ottica (SOD), associata o meno ad alterazioni di strutture della linea mediana, quali il corpo calloso ed il setto pellucido, ed a dimorfismi cranio-facciali, quali la labiopalatoschisi, configuranti il quadro clinico della Sindrome di De Morsier. Forme congenite di IGHD e CPHD possono essere correlate al craniofaringioma, tumore parasellare derivante da residui della tasca di Rathke, che tende a svilupparsi nella parte prossimale del peduncolo ipofisario per estendersi, successivamente, nella regione sovrassellare interessando l'ipotalamo e manifestandosi clinicamente non prima dei dieci anni o, addirittura, nel secondo decennio di vita. Oltre che a *deficit ipofisario classico*, la sindrome da deficit di GH può essere dovuta a disfunzioni neurosecretorie della liberazione di GHRH e SS (*deficit ipotalamico*), a secrezione di GH biologicamente inattivo (*Nanismo di Kowarski*) o ad alterazioni del GHR, a trasmissione autosomica recessiva, con livelli circolanti bassi o assenti di IGF1 ed IGFBP3 (*Nanismo di Laron*): queste ultime due forme di nanismo sono molto rare.

Le forme più comuni di IGHD o, più spesso, di CPHD acquisite sono quelle da traumi da parto e quelle iatrogene (post-chirurgiche, da radioterapia e/o chemioterapia per neoplasie e da terapia trasfusionale nei pazienti talassemici: in questi ultimi casi al deficit ipofisario si associano deficit ghiandolari periferici ed alterazioni epato-renali con ridotta liberazione di IGF1). Molto più rari, in epoca pediatrica, sono gli ipopituitarismi da neoplasie (macroadenomi ipofisari), da patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi, istiocitosi X), ischemiche, infettive o immunologiche (ipofisite linfocitica). Nei traumatismi con sezione del peduncolo ipofisario, all'ipopituitarismo si associa iperprolattinemia, solitamente asintomatica prima della pubertà. La valutazione auxologica del bambino viene effettuata tramite misurazioni antropometriche comprendenti la statura (H = Height), il peso (W = Weight), l'indice di massa corporea (BMI = Body Mass Index), la circonferenza cranica, la statura da seduto (con calcolo del rapporto fra segmento superiore e segmento inferiore del corpo, che nel neonato è di circa 1.65 mentre nell'adulto è di circa 1.0, al fine di stabilire la armonia dello sviluppo staturale) e la velocità di crescita annua (VCA o HV = Height Velocity) ottenibile dal confronto fra un numero variabile da due a quattro misurazioni, effettuate ognuna alla distanza di almeno sei mesi. Al fine di stabilire se la crescita di un bambino rientri nei limiti della variabilità fisiologica oppure sconfini nella patologia, è necessario confrontare questo con la media di un grosso gruppo di bambini sani della stessa popolazione. A tal fine è applicabile il metodo dei percentili, per il quale i valori antropometrici (principalmente H, W e BMI) del bambino vengono riportati su grafici nei quali per ogni età sono evidenziati i valori percentuali per quel carattere: la mediana, cioè il 50° percentile (c), indica che su 100 bambini esaminati in quella data popolazione, 50 hanno un valore più basso e 50 un valore più alto.

La fascia di valori considerata "fisiologica" è compresa fra il 3° ed il 97°c corrispondenti, nei valori di distribuzione di una curva di Gauss, rispettivamente a -2 SD (Standard Deviation) e +2 SD. Per effettuare tale valutazione, sono disponibili specifiche carte di riferimento o tabelle di crescita: a quelle più comunemente utilizzate (M.Sempè e J.M.Tanner-R.H.Whitehouse) si sono recentemente aggiunte quelle relative alla popolazione italiana del nord, del centro e del sud della penisola. Per età staturale (ES) si intende l'età cronologica (EC) che il soggetto dovrebbe avere per la sua altezza, ovvero l'età in cui la sua altezza corrisponde al 50°c. Analogamente, l'età ponderale (EP) indica la EC che il soggetto dovrebbe avere per il suo peso, ovvero l'età in cui il suo peso corrisponde al 50°c. La radiografia del polso e della mano sinistra (del ginocchio, nei primi mesi di vita) consente, attraverso il paragone con i radiogrammi dell'atlante di Greulich e Pyle o con il punteggio di Tanner e Whitehouse (metodo TW2) di valutare la età ossea (EO) del bambino, corrispondente alla sua reale maturazione biologica: se $EO < EC$ e $ES/EO > 1$ la prognosi staturale è favorevole, in quanto la crescita in altezza progredisce più rapidamente rispetto alla maturazione scheletrica; viceversa un rapporto $ES/EO < 1$ è indicativo della tendenza ad un arresto precoce della crescita in altezza ed ha, pertanto, un significato negativo sulla prognosi staturale.

La H del bambino può essere raffrontata con la statura bersaglio (TG = Target Genetico), ottenibile calcolando la media aritmetica della statura dei genitori ed aggiungendo o sottraendo 6.5 cm, rispettivamente nel maschio e nella femmina. Il TG rappresenta la statura che, probabilmente, avrà il bambino da adulto, sulla base dei soli fattori genetici. Una previsione della statura finale del bambino, sicuramente più precisa, è ottenibile attraverso le tavole di Bayley e Pinneau

che prendono in considerazione H ed EO. *Il bambino viene definito di bassa statura se la sua H si colloca al di sotto delle -2 SD (3°c) e la sua VCA è inferiore al 25°c o se la sua H da sola è inferiore a -2.4 SD o se la sua VCA in statura è inferiore al 10°c.* Analogamente, una EO inferiore a -2 SD rispetto alla EC e/o alterazioni specifiche della regione ipotalamo-ipofisaria rilevate con la risonanza magnetica (RM), sono da considerarsi potenzialmente patologiche, e necessitano di opportuni approfondimenti diagnostici. Gli esami di laboratorio riguardanti l'asse GH-IGF1 dovrebbero essere effettuati solo dopo un'attenta e meticolosa valutazione anamnestica e clinico-auxologica, nei bambini con parametri di crescita alterati nei quali siano state escluse altre condizioni patologiche, croniche e non, assai più frequentemente in causa nel determinismo dei difetti accrescitivi. Prima di procedere alla esecuzione dei classici test farmacologici di stimolazione del GH bisogna, infatti, tenere conto della loro scarsa riproducibilità e dell'elevato numero di risposte falsamente positive osservabili anche in bambini con bassa statura non dipendente da GHD e perfino in bambini di statura normale, esenti da qualunque patologia. Nonostante i numerosi studi e le non poche Consensus Conferences dedicate all'argomento, si può dire che, attualmente, non esistono ancora né un gold standard né linee guida, accettate a livello internazionale, che regolino l'approccio diagnostico di laboratorio al bambino di bassa statura di origine possibilmente ipotalamo-ipofisaria. La secrezione di GH è pulsatile e sporadica cosicché il rilievo, in prelievi basali, di valori dell'ormone molto bassi non è diagnostico, perché evidenziabile anche nel soggetto normale.

In particolare, il GH è liberato con oscillazioni periodiche che si verificano ogni tre-quattro ore, con circa otto picchi secretori/die di entità assai maggiore nell'infanzia e nella pubertà. Inoltre, il 70% dell'ormone viene rilasciato durante le fasi 3 e 4 sonno, ad onde lente. Ne consegue che, al fine di valutare le regolarità secretoria del GH, sarà necessario effettuare uno studio integrato con prelievi ogni 20 minuti nell'arco delle 24 ore o, almeno, nelle 10-12 ore notturne.

La curva risultante può essere elaborata attraverso specifici programmi informatici che permettono il calcolo automatico della *concentrazione notturna integrata* di GH che, nel soggetto normale, è > 3 ng/ml/min. In alternativa, vengono considerate normali curve ove siano presenti almeno 3 picchi secretori notturni di GH > 5 ng/ml o almeno 1 picco > 10 ng/ml. La disponibilità del GHRH, isolato nel 1982 da tumori pancreatici di pazienti acromegalici nelle forme a 44 e 40 aminoacidi, e la successiva sintesi della forma a 29 aminoacidi (GHRH 1-29, sermorelina) cuore strutturale della attività biologica specifica ed equipotente, su base molare, nella capacità di indurre la liberazione di GH nell'uomo, ha consentito lo studio della secrezione di GH dopo stimolo col suo specifico releasing factor. Una normale risposta di GH al GHRH, in soggetti con insufficiente secrezione integrata notturna dell'ormone, avvalorava la eventuale ipotesi diagnostica di deficit ipotalamico di GH. Come evidenziato precedentemente, la secrezione di GH aumenta in seguito a svariati stimoli fisiologici, ormonali, metabolici e farmacologici: tale risposta viene interpretata come espressione della riserva ipofisaria dell'ormone. Per tale ragione, la diagnosi del deficit ipofisario GH si è sempre basata sulla dimostrazione di un incremento inadeguato di tale ormone in risposta a stimoli provocativi con diverse molecole.

Negli anni sono stati proposti vari principi attivi da utilizzare nei test di stimolo per la diagnosi di GHD e tra questi arginina, clonidina, glucagone, levodopa ed insulina sono stati giudicati i più affidabili.

Test di tolleranza all'arginina (ATT): la iniezione di vari aminoacidi, quali l'ornitina e l'arginina (0.5 g/Kg - max 30g - infusi ev, in soluzione fisiologica, per 30'), è seguita da un incremento di GH circolante con picco dopo circa 60' dall'inizio dell'infusione. L'arginina stimola la secrezione di GH attraverso i recettori alfa adrenergici, con conseguente release del GHRH. Tale test è sostanzialmente privo di effetti collaterali.

Test alla clonidina: tale farmaco è un agonista selettivo del recettore alfa e, analogamente alla arginina, determina il release del GH attraverso il GHRH. La somministrazione orale di clonidina, al dosaggio di 0.15 mg/m², è seguita da incremento dei livelli di GH, con picco intorno a 60'. La clonidina provoca effetti collaterali quali sonnolenza ed ipotensione: pertanto la pressione arteriosa dovrebbe essere monitorata almeno sino a 30 minuti dopo la sua normalizzazione.

Test al glucagone: anche questo ormone (0.1 mg/Kg, per via im) stimola la secrezione di GH attraverso i recettori alfa adrenergici. Il picco di GH è evidenziabile intorno a 150'. Gli effetti collaterali sono nausea, vomito e dolore addominale crampiforme.

Test alla L-Dopa: tale farmaco (125 mg in bambini di peso < 15 Kg, 250 mg se il peso è < 35 Kg, 500 mg in bambini di peso > 35 Kg, somministrati per os) stimola il release di GHRH attraverso meccanismo alfa adrenergico ed inibisce la secrezione di GH mediata dai recettori beta adrenergici, effetto che può essere bloccato dal propanololo. Il picco di GH è ampiamente variabile (fra 30' e 120'). In un terzo dei piccoli pazienti si osservano nausea e, meno frequentemente, vomito, vertigini, spossatezza e cefalea.

Test di tolleranza all'insulina (ITT): da una analisi dei dati ottenuti con i test provocativi classici per la diagnosi di GHD, si evidenzia che il test più affidabile è quello della ipoglicemia insulinica (0.1 UI/Kg, ev). La corretta esecuzione di tale test prevede un abbassamento della glicemia a livelli inferiori a 40 mg/dl (nadir a 15'-30'). Conseguenziali valori di GH inferiori a 10 ng/ml (picco a circa 60', nei soggetti normali) sono compatibili con la diagnosi di GHD laddove ve ne sia il sospetto clinico. Tuttavia tale test non è scevro di rischi ed è sicuramente controindicato nei soggetti che abbiano subito interventi chirurgici alla ipofisi (soprattutto per via transfrontale) per il rischio di crisi epilettiche e nei pazienti panipopituitarici, notoriamente ipersensibili all'insulina. Inoltre studi recenti hanno evidenziato che il test dell'ipoglicemia insulinica non presenta, particolarmente nei soggetti obesi, una buona riproducibilità e che non sono rare risposte falsamente assenti. Questi test sono stati utilizzati inizialmente, ed un picco di GH inferiore a 10 ng/ml è stato generalmente considerato "patologico" in presenza di un quadro clinico compatibile. Tuttavia tale valore è arbitrario, come dimostrato

da una elevata percentuale di risposte falsamente assenti in bambini con normale velocità di crescita e dalla considerevole frequenza di risposte normali evidenziate in bambini con disturbi dell'accrescimento.

Ciò ha suggerito la opportunità di valutare la risposta secretoria di GH ad almeno due test provocativi classici (ovviamente con dosi di farmaco e tempi dei prelievi standardizzati): la mancata risposta ad entrambi (picco di GH inferiore a 10 ng/ml), in presenza di parametri clinici ed auxologici patologici, viene attualmente considerata compatibile con la diagnosi di GHD a patogenesi ipofisaria, nel bambino. La disponibilità GHRH 1-29 (sermorelina) consente lo studio della secrezione di GH dopo stimolo col suo specifico releasing factor. Gli studi effettuati hanno evidenziato, tuttavia, una risposta altamente variabile sia inter che intraindividuale: infatti, nello stesso soggetto, sono state evidenziate in giorni diversi risposte elevate, ridotte o assenti. Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che la variabilità di risposta al GHRH è correlata con momenti di diversa intensità della influenza inibitoria della SS. Numerosi farmaci neuroattivi inibenti la liberazione della SS ipotalamica quali la piridostigmina, agonista colinergico indiretto, e la arginina, sono in grado di potenziare la risposta del GH al GHRH, facendola ricomparire quando è pressoché assente.

Quando preceduto da piridostigmina o arginina, il GHRH induce risposte di GH assai meno variabili e costantemente superiori a 20 ng/ml nel soggetto normale. Numerosi studi hanno dimostrato che il *test massimale con GHRH + arginina o piridostigmina* rappresenta lo stimolo più potente ed affidabile della secrezione di GH ed è, attualmente, accettato come singolo test per la diagnosi del GHD ipofisario nel bambino (picco di GH inferiore a 20 ng/ml), ma anche nell'adulto (picco di GH inferiore a 10 ng/ml). Le risposte di GH a questi test sono, infatti, riproducibili, non variano prima, durante e dopo la pubertà e non presentano significative differenze nei due sessi. La determinazione dell'IGF1, qualora si faccia riferimento a valori standard specifici per le diverse età e vengano escluse condizioni in grado di modificarne i livelli sierici, quali la malnutrizione, le malattie croniche, l'ipotiroidismo ed il diabete mellito scompensato, soprattutto se integrato dalla determinazione dei livelli circolanti di IGFBP3, rappresenta un buon indice dei livelli di GH, soprattutto nel follow-up dei pazienti in terapia sostitutiva con ormone della crescita biosintetico da DNA ricombinante (RHGH).

Inoltre, in presenza di normale o esagerata risposta del GH a più test provocativi, bassi livelli di IGF1 possono essere indicativi di secrezione di GH biologicamente inattivo o di alterazioni del GHR: in quest'ultimo, raro caso, i livelli circolanti basali di IGF1 ed IGFBP3 sono bassi o assenti in presenza di valori basali di GH molto elevati. Il *test di generazione somatomedinica* consistente nella somministrazione sottocutanea di RHGH, al dosaggio di 0.04 mg/kg/die, per 4 sere con rivalutazione dei valori di IGF1 12 ore dopo l'ultima somministrazione. La normalizzazione dei livelli circolanti di IGF1 è indicativa di sindrome da secrezione di GH biologicamente inattivo. Nel nanismo di Laron i valori di IGF1 si mantengono persistentemente bassi e l'unico trattamento utile è quello con IGF1 biosintetico. Infine, negli ultimi anni, la diagnostica del deficit di GH si è arricchita, grazie ai progressi della *genetica molecolare*, di nuove metodologie che hanno consentito il rilievo di mutazioni in geni implicati nel controllo dello sviluppo ipofisario e nei meccanismi preposti alla biosintesi degli ormoni coinvolti nei processi accretivi. La estrinsecazione del fenotipo con GHD (IGHD, CPHD, SOD) è dipendente dai meccanismi di ereditarietà e dai profili di penetranza di tali mutazioni. Recenti studi hanno evidenziato come mutazioni in eterozigosi di GH1 (gene altamente conservato il cui promoter presenta molti polimorfismi, che codifica per la secrezione del GH), responsabili di IGHD di tipo II, siano molto più frequenti di quanto creduto in passato, qualora vengano ridefiniti i criteri di selezione dei pazienti da sottoporre ad analisi genetica.

Ne consegue che tutti bambini con GHD sicuramente documentato, soprattutto se ad esordio precoce, dovrebbero essere sottoposti a studio genetico per mutazioni dei geni GH1 e GHRHR (identificate in pazienti affetti da IGHD di tipo IB) e, in presenza di ben precise caratteristiche auxologiche e fenotipiche, a studio genetico dei già citati POU1F1, PROP1 ed HESX1, oltreché di LHX3 (CPHD associata a rigidità cervicale) ed LHX4 (CPHD con ipoplasia cerebellare). Tali valutazioni sono di fondamentale importanza non solo per il consiglio genetico, ma anche al fine di un preciso inquadramento diagnostico finalizzato alla previsione della evoluzione del fenotipo.

Bibliografia

1. Tanner JM. Foetus into man. Hertz, Castlemead Publications (1989)
2. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev*, 13:281 (1992)
3. Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res*, 43:126 (1995)
4. Bierich JR. Serum GH levels in provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study. *Acta Paediatr Scand*, 337:48 (1987)
5. Hoffman DM et al. Diagnosis of GH deficiency in adults. *Lancet*, i:1064 (1994)
6. Tannenbaum GS et al. The interrelationship of GHRH and SS in the generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology*, 115:1952 (1984)
7. Ghigo E et al. GH responses to pyridostigmine in normal adults and in normal short children. *Clin Endocrinol*, 27:669 (1987)
8. Alba-Roth J et al. Arginine stimulates GH secretion by suppressing endogenous SS secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 67:1186 (1989)

9. Arvat E et al. Pyridostigmine potentiates GHRH-induced GH release in both men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 76:374 (1993)
10. Valletto MR et al. Reproducibility of the GH response to stimulation with GHRH plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol*, 135:568 (1996)
11. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev*, 23 (4):431 (2002)
12. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat*, 21:424 (2003)

Gli iperparatiroidismi e gli ipoparatiroidismi

Giovanni Savoia

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "V. Cervello", Palermo

Classificazione dell'iperparatiroidismo

Tre sono le forme principali di iperparatiroidismo:

- A) *Primario*, legato direttamente all'iperattività di una o più ghiandole paratiroidi
- B) *Secondario*, in cui la ipersecrezione di PTH è in risposta ad uno stimolo cronico ipocalcémico come avviene nelle patologie renali croniche o nei malassorbimenti o nella deficienza di vitamina D.
- C) *Terziario*, dove lo stimolo protratto del tessuto paratiroideo conduce ad una iperfunzione ghiandolare autonoma per niente sensibile ai meccanismi di feedback omeostatico. Tale anomalia, che si realizza solo in una percentuale delle IRC, potrebbe avere una predeterminazione genetica legata ad una ridotta espressione del gene del recettore sensibile al calcio (CaR).

Definizione dell'iperparatiroidismo primario (o primitivo)

L'iperparatiroidismo primario è verosimilmente la patologia endocrina più frequente dopo il diabete e le patologie tiroidee; è un disordine endocrino caratterizzato da un aumento della funzione di una o più ghiandole paratiroidi, indipendentemente dalle cause che l'abbiano determinata e dal quadro clinico che ne deriva. La diagnosi è sostanzialmente basata sul rilievo d'elevati valori plasmatici d'ormone paratiroideo mentre la calcemia può oscillare da valori francamente elevati a valori del tutto normali o addirittura bassi.

Cause

L'iperparatiroidismo primario (IPTp) si presenta con i seguenti quadri morfologici:

- A) Iperplasia che si solito coinvolge tutte e quattro le ghiandole paratiroidi (15% dei casi),
- B) Adenoma di una o più ghiandole (85% dei casi),
- C) Carcinoma (0.5-1% dei casi),

Può presentarsi in

Forma sporadica (97-98%)

Forme familiari (2-3%)

- familiari isolate (FIHPT)

- MEN I e MEN 2A

- Ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) ed Iperparatiroidismo neonatale grave (NSHPT)

IPT associato a tumori mascellari (HPT-JT).

Epidemiologia dell'iperparatiroidismo primario

È una malattia più frequente nel sesso femminile (2-3:1) ed è di gran lunga la forma più frequente fra gli iperparatiroidismi; fino agli anni '70, vi è stata sicuramente una sottostima della malattia (15/100.000 persone anno), la diagnosi veniva fatta spesso casualmente nella ricerca delle cause di complicazioni tradizionalmente associate alla malattia come ipercalcemia sintomatica, calcolosi renale, fratture ripetute. Con l'avvento degli Analizzatori Multicanale le caratteristiche epidemiologiche e cliniche del IPTp sono cambiate, l'incidenza è passata a circa 22-28 casi per anno. Si è realizzato che l'IPTp è una patologia molto comune come disordine asintomatico raggiungendo una prevalenza che sfiora il 13% delle donne in età compresa tra 50 e 75 anni.

Diagnosi Differenziale

La diagnosi differenziale di IPTp si basa sul riscontro di livelli persistentemente elevati di calcemia con PTH elevato. La misurazione dei livelli di paratormone è in genere sufficiente per differenziare l'iperparatiroidismo dalle altre cause di ipercalcemia. Solo nella ipercalcemia ipocalciurica familiare, patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante in un 10% dei casi si possono avere valori elevati di calcemia con PTH moderatamente elevato.

Esami di laboratorio:

PTH (*molecola intatta*). Pur con la variabilità dovuta all'età del paziente e alla razza (valori più elevati negli anziani e negli afro-americani) il PTH (valore normale tra 10 e 65 pg/ml) è aumentato in circa il 90% dei pazienti.

Calcemia. È elevata nella maggior parte dei casi. Solo occasionalmente è normale ma, in maniera intermittente, può presentarsi elevata. Talvolta l'ipercalcemia può essere mascherata da un deficit di vitamina D, problema spesso presente negli anziani, oppure, da una coesistente ipoalbuminemia. Per quest'ultimo motivo è buona norma correggere i valori

di calcemia aumentandoli di 0.8 mg/dl per ogni g/dl di riduzione della concentrazione di albumina. Valori di calcemia > 1-1.6 mg/dl rispetto alla norma (di recente corretti a >1 mg/dl) costituiscono l'indicazione sufficiente all'intervento chirurgico.

Fosforo. Nell'IPTp i livelli di fosforo sono ai limiti bassi, nel 25% dei soggetti sono più bassi della norma.

Calciuria. Nella metà dei pazienti con IPTp si osservano valori di calciuria nelle 24 ore ai limiti superiori. L'iper calciuria è presente nel 40% dei casi.

Vitamina D. Il PTH favorisce la conversione della 25-idrossivitamina-D3 in 1-25-idrossivitamina-D3. Nell'IPTp la 25-idrossivitamina-D3 è bassa mentre appare superiore alla norma la 1-25-idrossivitamina-D3.

Parametri di Turnover Osseo. Tali parametri pur aumentando non costituiscono un indice diagnostico di per se per l'IPTp. Servono piuttosto a quantizzare il grado di coinvolgimento osseo della malattia.

Segni e sintomi della malattia

Nella "Consensus Conference" promossa dal National Institute of Health nel 1990 si è proposta la seguente Classificazione clinica dell'IPTp:

- 1) IPTp severo
- 2) IPTp sintomatico e complicato
- 3) IPTp asintomatico ma complicato
- 4) IPTp asintomatico non complicato.

In questo modo si è data una grande importanza alle forme asintomatiche che per la loro relativa frequenza sono sicuramente tra le più interessanti. Del resto lo studio di sulla popolazione di Rochester ha evidenziato come la proporzione dei pazienti sintomatici sia diminuita dal 22 a solo il 2%.

La *nefrolitiasi*: pur presentandosi con una frequenza ridotta rispetto al passato, non superando il 15-20% dei casi, costituisce comunque la maggiore manifestazione della malattia.

Manifestazioni scheletriche: l'osteite fibroso cistica si presenta in una percentuale molto bassa di casi (<5%) mentre appare più frequente (25% dei casi) la riduzione della densità ossea (specie dell'osso corticale).

Sindrome neuromuscolare: facile faticabilità ed astenia dei cingoli costituiscono sintomi spesso riferiti (fino al 50% dei casi) ma di controversa attribuzione all'IPTp.

Sindrome neuropsichiatrica: depressione, deficit cognitivi, sindromi ansiose sono associate all'IPTp senza che vi sia mai stata mai una vera e propria quantificazione.

Sindrome cardiovascolare: è stata associata una maggiore incidenza di calcificazioni miocardiche e di ipertrofia ventricolare sinistra.

Iperensione: è presente con una frequenza maggiore nei pazienti con IPTp anche se sembra essere essenziale e non secondaria alla patologia paratiroidea.

Diagnosi di immagine

Le indagini volte a localizzare le paratiroidi patologiche non costituiscono un momento diagnostico di malattia *stricto sensu* ma rivestono una certa importanza nel paziente candidato all'intervento chirurgico. Lo studio d'immagine sia esso ecografico che scintigrafico serve a semplificare la procedura chirurgica permettendo interventi unilaterali mirati o mini invasivi. La sensibilità dell'esame ecografico è strettamente operatore dipendente. La scintigrafia attraverso le metodiche della "sottrazione d'immagine" o della "doppia fase" hanno una sensibilità che va dal 62 al 95%.

Iperparatiroidismo secondario

Per Iperparatiroidismo secondario si intende un aumento della funzione paratiroidea in risposta ad una condizione clinica che determina ipocalcemia cronica. Schematicamente si distinguono due quadri di IPTs: a) in corso di insufficienza renale, b) da altre cause (malattie gastrointestinali, farmaci, iper calciurie idiopatiche).

Iperparatiroidismo terziario

Si realizza quando in corso di IPTs la stimolazione protratta del tessuto paratiroideo conduce ad una iperfunzione ghiandolare autonoma, non più sensibile ai normali meccanismi di feed back omeostatico. Tale anomali, che si realizza nelle IRC mal controllate o di lunga durata potrebbe essere geneticamente predeterminata

Definizione dell'Ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo è un disordine endocrino eterogeneo nel quale ipocalcemia e iperfosfatemia, con una normale funzione renale, sono il risultato di un deficit della secrezione del PTH.

Classificazione dell'Ipoparatiroidismo PTH-dipendente

Ipoparatiroidismo postchirurgico

A) forma transitoria (10-15% dei casi)

B) forma permanente (1-4% dei casi)

Ipoparatiroidismo autoimmune

- Isolato

- Polighiandolare (Sindrome Polighiandolare di Tipo I)

Mutazioni attivanti del recettore del calcio

Anomalie di sviluppo delle paratiroidi (S.di Di George)

Ipoparatiroidismo neonatale

Da malattie infettive e granulomatose

Quadro clinico

Il quadro clinico dipende molto dall'insorgenza, acuta o cronica dell'ipocalcemia. Nelle forme acute si caratterizza con astenia, parestesie, crampi, diarrea e alterazioni neurologiche che possano portare fino al coma. Nei casi più gravi si può avere tetania con convulsioni, laringospasmo, arresto respiratorio. L'ECG presenta un allungamento del tratto QT e nelle forme severe di ipocalcemia può essere presente una insufficienza cardiaca congestizia. L'ipocalcemia classicamente provoca una maggiore eccitabilità neuromuscolare. Il segno di Chvostek, la contrazione del muscolo facciale e il segno di Trousseau sono i segni più frequentemente evidenziabili. Nelle forme croniche i segni sono spesso assenti mentre possono manifestarsi, pelle secca, capelli e unghie fragili.

Diagnosi

L'anamnesi del paziente ipocalcemico acuto può individuare un pregresso intervento chirurgico o una patologia causa di ipocalcemia acuta (ad esempio pancreatite o traumi da schiacciamento). Più complicato è inquadrare etiologicamente le ipocalcemia croniche che possono essere lievemente sintomatiche o completamente asintomatiche. Gli esami di primo livello da eseguire oltre la calcemia sono la fosforemia e la creatinemia. L'iperfosfatemia fa supporre un deficit di PTH o un'alterata risposta al PTH a meno che non sia presente una insufficienza renale. L'esame di secondo livello darà il dosaggio del PTH che se ridotto o indosabile orienterà verso un ipoparatiroidismo idiopatico autoimmune o verso un difetto di sviluppo delle paratiroidi.

Ipoparatiroidismo idiopatico isolato

Insorge tra i 3 ed i 12 anni. Gli anticorpi anti-paratiroidi sono positivi e probabilmente sono forme incomplete della Sindrome polighiandolare di tipo I.

Ipoparatiroidismo familiare isolato

È una forma rara che può essere ereditata con carattere autosomico dominante, recessivo o legato al cromosoma X. Insorge dall'età di 1 mese a 30 anni ma la diagnosi è generalmente fatta in età infantile. Da alcuni anni è stata evidenziata una forma autosomica dominante dove il difetto è legato ad un'alterazione del recettore legante il calcio (CaR). In tale malattia vi è una ipocalcemia modesta con valori di PTH normali ma in genere sotto la metà dei valori normali di riferimento.

Disordini dello sviluppo delle paratiroidi

Agenesia o disgenesia delle ghiandole meglio descritta con S. di Di George che vede come momento patogenetico principale l'alterazione dello sviluppo della terza e quarta tasca branchiale; come conseguenza oltre all'assenza delle paratiroidi ne consegue l'assenza del timo con alterazioni dell'immunità cellulo mediata. Il difetto è legato prevalentemente ad una alterazione del cromosoma 22q11-10p con delezione o traslocazione del cromosoma 22q11

Ipoparatiroidismo neonatale

Spesso alla nascita si può osservare un calo di calcio plasmatico sotto 8 mg/dl con conseguente comparsa di crisi convulsive. Tale ipocalcemia può essere precoce o tardiva. Nel primo caso vi può essere una incompleta maturazione delle ghiandole paratiroidi. Nella forma tardiva vi può essere una inadeguata risposta renale al PTH che causa un'alterato riassorbimento dei fosfati con conseguente iperfosforemia ed ipocalcemia.

Ipoparatiroidismo legato a malattie autoimmuni (S. Polighiandolare di tipo I)

Può essere sporadica o familiare trasmessa con carattere autosomico recessivo. La triade classica è rappresentata da ipoparatiroidismo, insufficienza surrenalica ed alterazioni mucocutanee (candidiasi). Generalmente le manifestazioni cliniche (mucocutanee) si manifestano precocemente (verso i 5 anni) seguite quindi dall'ipoparatiroidismo.

Bibliografia

- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in the United States. In: The Parathyroid. Academic Press. San Diego, p 349.
- Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Consensus Development Conference Statement. Ann Intern Med 111: 593, 1991
- Bilezikian JP et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 87: 5353, 2002
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343: 1863, 2000
- Al Zahrani A Levine MA. Primary hyperparathyroidism. Lancet 349: 1233, 1997
- Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 29: 451, 2000
- Betterle C. Greggio NA. Volpato M Clinical review 93: autoimmune polyglandular disease type 1. J Clin Endocrinol Metab 83: 1049, 1998
- Downs RW Hyperparathyroidism in the differential diagnosis of hypocalcemia. In Bilezikian JP et al. The parathyroid. Basis and clinical concept. Raven Press, New York, 2001 p 755
- Brown EM. Mechanism underlying the regulation of parathyroid in vivo and in vitro. Curr Opin Nephrol Hypertens 2: 541, 1993