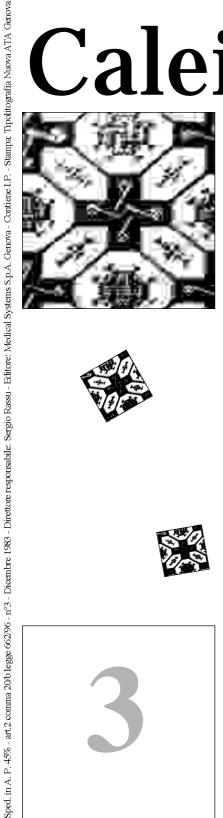
Caleidoscopio



Sergio Rassu



L' Ipofisi





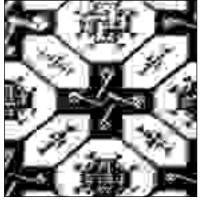
Direttore Responsabile Sergio Rassu





Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401 Stampato a Genova 1983

Caleidoscopio



Sergio Rassu



L' Ipofisi





3

Direttore Responsabile **Sergio Rassu**



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401 Stampato a Genova 1983

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu Via Pietro Nenni, 6 07100 Sassari

Caleidoscopio

Editoriale

Proseguendo nel nostro approccio ragionato alla endocrinologia, siamo arrivati, dopo aver esaminato i principi generali e l'ipotalamo, alla ghiandola ipofisaria.

Un tempo questa ghiandola, quando ancora non era stata riconosciuta l'importanza dell'ipotalamo e la stretta connessione tra sistema endocrino e sistema nervoso, era considerata il direttore d'orchestra del sistema endocrino, oggi è più giusto allinearla con le altre ghiandole endocrine anche per il rilievo assunto dal "feed-back" delle ghiandole bersaglio dell'ipofisi.

Sebbene gli studi su questa ghiandola risalgano nel tempo a secoli fa, solo recentemente è stato possibile caratterizzare le singole cellule ipofisarie e ancora si discute sul significato fisiologico di alcuni degli ormoni secreti.

Pertanto questo lavoro vuol rappresentare un punto di riferimento in base a quelle che sono le nostre conoscenze attuali suscettibili senza dubbio di notevoli progressi.

Mi auguro che questo possa essere utile a coloro che vogliono riordinare alcune idee basilari su questa ghiandola.

Desidero in conclusione ringraziare ancora una volta il dott. Antonio Masala del Servizio di Endocrinologia di Sassari per la revisione critica del testo e si signor Vassallo E. per la precisa collaborazione nella realizzazione editoriale del Volume.

Sergio Rassu

4 Caleidoscopio

Anatomia macroscopica dell'ipofisi

La ghiandola ipofisariaHa un colore grigiastro e una forma ovoidale, misura trasversalmente circa 12 mm, il diametro antero posteriore è di circa 8 mm, pesa 500 mg circa.

E' in continuità e si trova sotto l'ipotalamo (fig. 1) è localizzata nella base cranca all'interno della fossa o sella turgica.

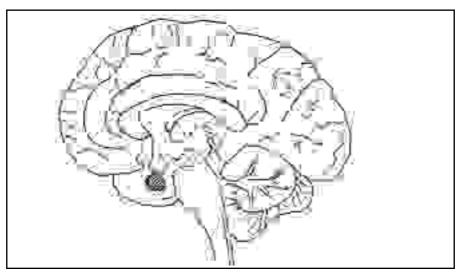


Figura 1. Sezione sagittale mediana del cervello. In evidenza l'ipofisi (). Abbreviazioni: a, ipotalamo; b, talamo.

La suddivisione dell'ipofisi è riassunta nelle figure 2, 3, 4.

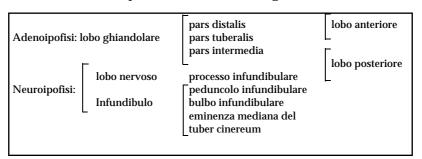


Figura 2. Suddivisione della ghiandola ipofisaria.

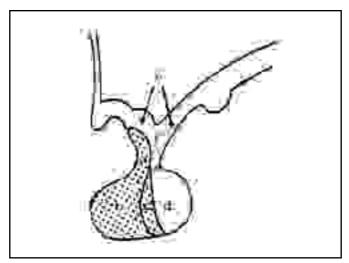


Figura 3. Rappresentazione schematica della suddivisione della ghiandola ipofisaria: Simboli: a, parte tuberale; b, parte distale; c, parte intermedia; d, processo infundibulare; e, peduncolo infundibulare; f, bulbo infundibulare; g, eminenza mediana Adenoipofisi.

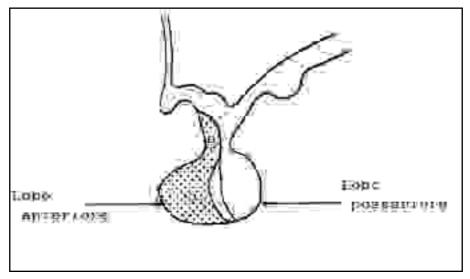


Figura 4. Rappresentazione schematica della suddivisione della ghiandola ipofisaria in lobo anteriore e in lobo posteriore. Abbreviazione: a, parte tuberale; b, parte distale lobo anteriore.

L'adenoipofisi origina da un gettone di cellule epiteliali della faringe che migrano in alto sino ad entrare in contatto con una proiezione del diencefalo.

Questa parte dell'ipofisi compre, de la parte distale, quella tuberale e quella intermedia. Quest'ultima non è ben individuabile nell'uomo e le cellule di questa zona si distribuiscono nel lobo anteriore lasciando nella sede di origine, individuabile solo nel feto e nella gravidanza, delle microcisti.

La neuroipofisi invece rappresenta la proiezione del diencefalo che entra in contatto con l'adenoipofisi. Questa parte dell'ipofisi che conserva le caratteristiche di un tessuto nervoso, durante la vita fetale contiene una cavità che è in comunicazione con il terzo ventricolo sovrastante. La neuroipofisi comprende il processo infundibulare, il bulbo infundibulare e l'eminenza mediana.

Anatomia microscopica dell'ipofisi

L'adenoipofisi è una struttura altamente vascolarizzata formata da cellule epiteliali di forma e dimensioni differenti organizzate in cordoni, masse irregolari e follicoli, separate da capillari sinusoidi con una sottilizzima parete e da una delicata rete di tessuto reticolare.

I primi studi istologici fatti utilizzando il microscopio ottico avevano permesso la distinzione delle cellule dell'adenoipofisi in cromofobe (nessuna affinità tintoriale) e cromofile.

Queste ultime hanno i granuli citoplasmatici che si colorano con i coloranti basici (basofili) o acidi (acidofili); con altre colorazioni si poterono distinguere le cellule che sintetizzano un ormone glicoproteico da uelle che sintetizzano ormoni proteici.

Nel tentativo di individuare e caratterizzare le cellule legate alla produzione di un particolare tipo di ormone, furono ideate numerose tecniche di colorazione ma le varie classificazioni cellulari che ne seguirono divennero caotiche.

Negli ultimi anni l'applicazione di tecniche immunologiche e, in particolare, l'uso di antisieri specifici per i singoli ormoni associate alla microscopia elettronica ha permesso la individuazione e la caratterizzazione morfologica delle cellule.

La celllula gonadotropa localizzata anteriormente e posteriormente in posizione mediana secerne sia l'LH che l'FSH.

E' una cellula voluminosa di forma angolata e contiene, sparsi nel citoplasma, dei granuli di 275-375 nm.

Le cellule tireotrope sono grandi, hanno forma irregolare, sono localizzate nella zona anteriore mediana e laterale dell'adenoipofisi. I granuli di queste cellule sono piccoli, intorno ai 125-200 nm.

Le cellule mammotrope, di forma allungata o ovoidale, sono distribuite casualmente in tutta l'adenoipofisi. Il citoplasma di queste cellule contiene numerosi granuli secretori del diametro di circa 270-350 nm, rotondi ed ovoidali.

Le cellule somatotrope sono rotonde o ovoidali, sono distribuite in tutta la ghiandola e soprattutto nella regione postero laterale. Queste cellule contengono dei granuli di circa 350-500 nm.

La cellula corticolipomelanotropa secerne l'ACTH, la beta LPH, la beta endorfina e, in particolari periodi della vita, l'MSH.

I granuli hanno un diametro di 375-550 nm e sono più voluminosi.

Queste cellule sono localizzate nella parte anteriore mediana e laterale della ghiandola.

Le cellule stellate infine hanno lunghi processi cellulari e talvolta dei microvilil e ciglia, sono in contatto con i sinusoidi ma la loro funzione non è stata ancora chiarita.

Microscopicamente la neuroipofisi è costituita fondamentalmente dalle fibre del tratto sopraottico e paraventricolo-ipofisario che scendono dall'ipotalamo per terminare con delle espansioni nei capillari fenestrati del processo infundibulare dove, per esocitosi (vol. II fig. 20), secernono gli ormoni trasportati.

In questa regione, oltre le fibre nervose, sono presenti i pituiciti: cellule di varia morfologia che hanno delle lunghe ramificazioni che decorrono insieme alle fibre nervose per terminare anch'esse vicino ai capillari sinusoidali frammiste alle fibre nervose.

La vascolarizzazione dell'ipofisi viene assicurata dalle arterie ipofisarie superiori ed inferiori ed il drenaggio venoso, tramite le vene ipofisarie, fa capo ai seni venosi vicini (vol. II fig. 9).

Ormoni ipofisari

Gli ormoni localizzati nell'ipofisi possono essere o prodotti in sede oppure solo accumulati in questa.

I primi sono prodotti dalle cellule adenoipofisarie i secondi dalle cellule nervose ipotalamiche e accumulati nel processo infundibulare.

LH Ormone luteinizzante FSH Ormone follicolostimolante TSH Ormone tireostimolante GH Ormone della crescita PRL Prolattina ACTH Ormone adrenocorticotropo beta LPH Beta lipotropina beta endo Beta endorfina		
1 25055	FSH TSH GH PRL ACTH beta LPH	Ormone follicolostimolante Ormone tireostimolante Ormone della crescita Prolattina Ormone adrenocorticotropo Beta lipotropina
		Beta endorfina
MSH Ormone stimolante i melanociti	MSH	Ormone stimolante i melanociti

Figura 5. Elenco dei più importanti ormoni adenoipofisari.

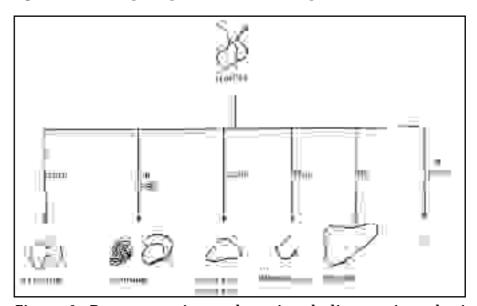


Figura 6. Rappresentazione schematica degli ormoni prodotti dall'adenoipofisi con i rispettivi più importanti ma non esclusivi organi bersaglio.

10 Caleidoscopio

Il nome e la sigla di ciascuno degli ormoni dell'adenoipofisi sono elencate nella fig. 5. I pim importanti organi bersaglio nella fig. 6.

Si tratta in alcuni casi di ormoni proteici ed in altri di ormoni glicoproteici. Il significato di questi ormoni speso è chiaro, come nel caso dell'ACTH, delle gonadotropine, del GH, del TSH mentre altre volte non lo è, come nel caso dei peptidi oppioidi e melanotropi, o comunque non completamente come nel caso della prolatina.

Gli ormoni depositati nel processo infundibulare sono l'adiuretina e l'ossitocina prodotti dalle cellule del nucleo sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo; anche le enkefaline qui localizzate vengono trasportate lungo la via ipotalamo ipofisaria e qui vengono solo secrete. (Vol. II pag. 32).

Gonadotropine

Le gonadotropine (LH e FSH), come il TSH e l'HCG, sono degli ormoni glicoproteici.

la parte proteica è composta da due catene dette alfa e beta. La catena alfa è comune agli altri ormoni glicoproteici citati, mentre la betaè è quella che, strutturalmente specifica, caratterizza l'azione di ciascuno ed è responsabile dell'attività biologica (fig. 7).

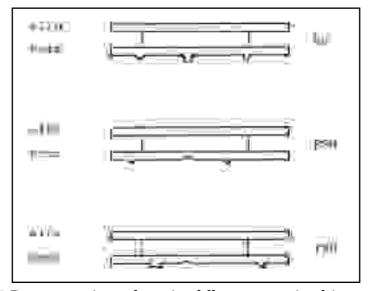


Figura 7. Rappresentazione schematica della parte proteica dei tre ormoni ipofisari glicoproteici. In evidenza la differenza esistente tra le sole catene beta.

Una volta sintetizzate le gonadotropine vengono accumulate nel citoplasma sotto forma di granuli. Questi compaiono nell'ipofisi del feto a partire dalla nona settimana di gravidanza (fig. 8).

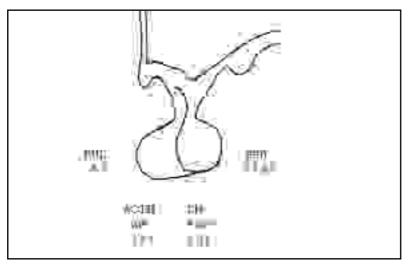


Figura 8. Periodo di comparsa degli ormoni ipofisari nella ghiandola del feto. Il numero tra parentesi si riferisce alla settimana di gravidanza.

Il contenuto ipofisario della gravidanza aumenta quindi progressivamente nella prima metà della gravidanza per diminuire nella seconda metà. Nel soggetto prepubere il contenuto ipofisario è basso mentre aumenta nella pubertà sia nell'uomo che nella donna soprattutto nella menopausa.

La secrezione di gonadotopine è differente qualitativamente e quantitativamente nella vita fetale, nell'infanzia, nella pubertà, nell'adulto, nella menopausa e nell'anziano.

L'ipofisi inizia a secernere le gonadotropine intatte a partire dalla undicesima settimana di gravidanza e aumenta sino a raggiungere il picco alla sedicesima settimana mentre a termine i livelli sono bassi.

Nella seconda settimana di vita neonatale si ha un secondo picco che continua sino al terzo mese.

Durante l'infanzia i livelli di gonadotropine sono bassi e, in entrambi i sessi, le concentrazioni di FSH sono superiori a quelle di LH. La secrezione è costante e non si registrano significative modificazioni nel tempo delle concentrazioni. A differenza di quanto si verifica nell'adulto la risposta dell'FSH all'LHRH è superiore rispetto all'LH.

Durante la pubertà si registra un aumento progressivo della concentrazione plasmatca di gonadotropine con progressione differente nei du sessi

sino al raggiungimento di un plateau ed insieme inizia la secrezione pulsatile ed episodica.

E' possibile ipotizzare che l'incremento puberale dell'FSH sia responsabile dell'aumento del volume testicolare ed ovarico che si registra parallelamente in questo periodo oltre a stimolare la formazione di recettori per l'LH il quale inducendo la produzione degli steroidi gonadici, determina il progressivo sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

Nell'uomo adulto la secrezione di gonadotropine è pulsatile, soprattutto, o esclusivamente, quella di LH.

Nella donna in periodo fertile la secrezione di gonadotropine oltre ad essere pulsatile è caratterizzata dal picco ovulatorio di LH e, in minor

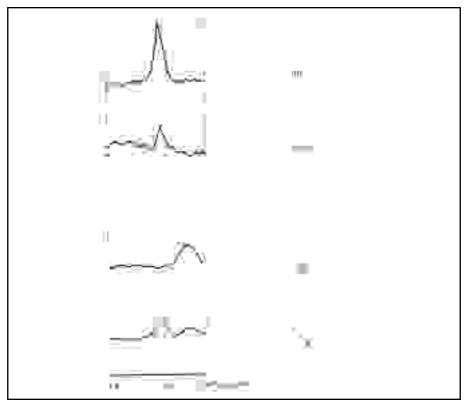


Figura 9. Rappresentazione semischematica delle modificazioni dei livelli plasmatici di LH, FSH, progesterone (PG) ed estradiolo (E2) durante il ciclo mestruale nella donna.

misura di FSH (fig. 9); inoltre i livelli di gonadotropine sono generalmente più elevati nel periodo preovulatorio (dal 1° al 4° giorno) che nella fase luteinica (dal 16° al 28° giorno) e questo vale soprattutto per l'FSH.

Con la menopausa i livelli di gonadotropine amentano e si osservano una serie di picchi e di decrementi della secrezione.

Nell'uomo anziano (60-70 anni) si oserva, ma non sempre, un incremento dei livelli di gonadotropine tuttavia più graduale e moderato rispetto alla donna dopo la menopausa.

Le gonadotropine una volta secrete circolano libere e agiscono nelle cellule bersaglio localizzate nelle gonadi: dopo essersi legate al recettore specifico di membrana stimolano il sistema del cAMP (fig. 10).

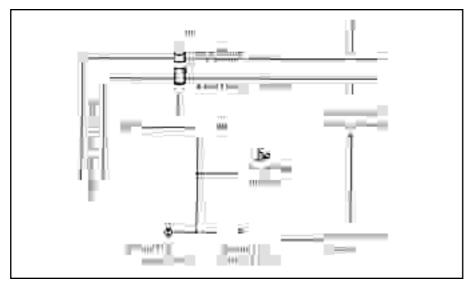


Figura 10. Azione dell'LH sulla cellula di Leydig.

LFSH stimola nella donna la maturazione del follicolo ovarico (fig. 11) e quindi la sintesi e la secrezione di estrogeni mentre nell'uomo stimola la maturazione della cellula germinale (fig. 12).

15

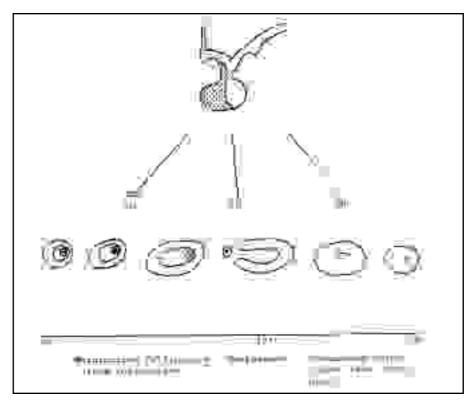


Figura 11. Rappresentazione semischematica delle fasi del ciclo ovarico con indicati gli ormoni ipofisari che giocano il ruolo maggiore nelle tre fasi.

L'LH oltre a contribuire alla maturazione follicolare, induce l'ovulazione e la luteinizzazione dell'ovaio mentre nell'uomo stimola la cellula interstiziale (del Leydig) che produce gli ormoni androgeni (fig. 12).

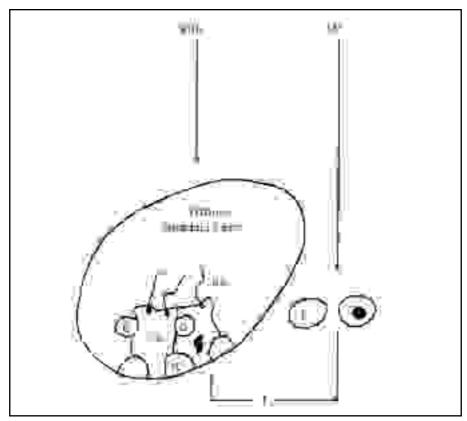


Figura 12. Azione delle gonadotropine sul testicolo. Abbreviazioni: L, cellula interstiziale; G, cellula germinale in vari stadi di maturazione; Sz, spermatozoo maturo; CS, cellula del Sertoli; T, testosterone.

Le gonadotropine vengono poi eliminate nelle urine.

Per quel che riguarda la regolazione delle gonadotropine (fig. 13, 14) nell'uomo gli androgeni sopprimono la secrezione di LH mentre l'azione degli estrogeni è controversa sebbene pare sopprimano la secrezione di FSH e, in certe dosi, anche di LH. Questo effetto è dovuto al legame degli ormoni steroidei con recettori citoplasmatici delle cellule gonadotrope ipofisarie (oltre che dell'ipotalamo).

Le cellule del Seryoli del testicolo sintetizzano una proteina: la inibina (non ancora completamente caratterizzata) che sarebbe capace di inibire la secrezione di FSH.

Nella donna gli steroidi gonadici (estradiolo e testosterone) inibiscono la secrezione di gonadotropine (feed-back negativo) come confermato anche dalla somministrazione di ormoni steroidi e dallo studio di pazienti ipogonadici. Tuttavia in particolari condizioni gli estrogeni possono sensibilizzare le cellule gonadotrope all'LHRH (feed-back positivo) e quindi stimolare la secrezione di LH e FSH, questo meccanismo è alla base del picco ovulatorio di LH ed in minor misura di FSH che si registra a metà del ciclo mestruale dellla donna.

Anche l'ovario inoltre produrrebbe una proteina della inibina capace di bloccare la secrezione di FSH.

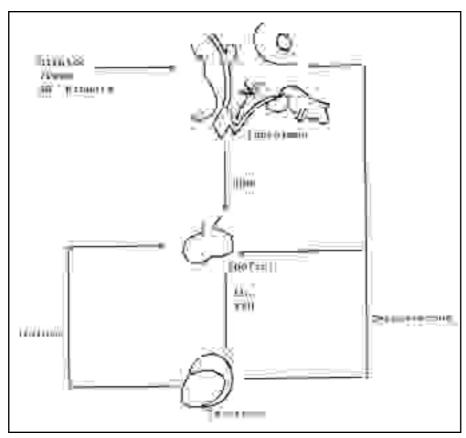


Figura 13. Regolazione della secrezione di gonadotropine nel maschio. L'azione dei neurotrasmettitori ipotalamici è illustrata nel vol.II pag. 38 e seguenti.

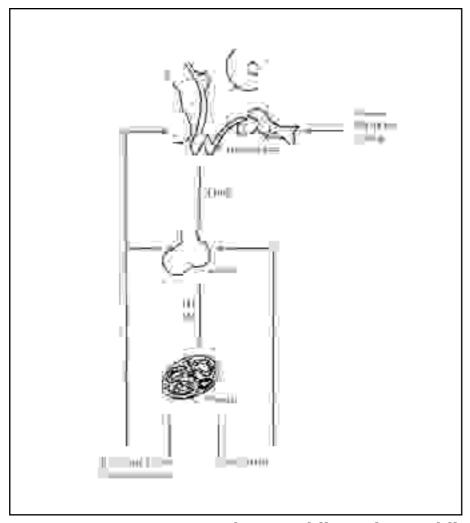


Figura 14. Rappresentazione schematica della regolazione delle gonadotropine nella donna. Vedi anche vol. II pag. 38 e seguenti.

Le cellule gonadotrope infine sia nell'uomo che nella donna sono sotto il controllo neuronale dell'ipotalamo medio basale che produce l'LHRH il quale stimola la secrezione di entrambi questi ormoni dopo essersi legato a dei recetori di membrana delle cellule ipofisarie (fig. 15).

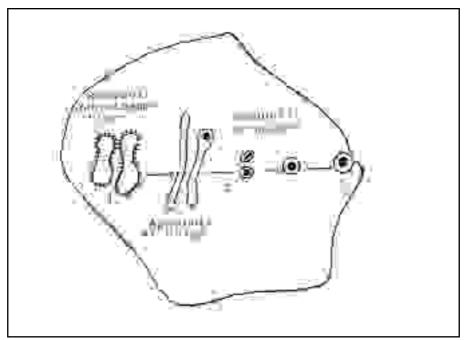


Figura 15. Rappresentazione schematica degli effetti dell'LHRH sulla cellula gonadotropa. 1: attivazione della sintesi di gonadotropine; 2: trasporto dei granuli; 3: processo di esocitosi dei granuli contenenti l'ormone.

Ormone tireostimolante

Il TSH come detto è una glicoproteina del peso molecolare di 18000. La parte proteica è costituita da due catene (fig. 7): la ctena beta è costituita da 112 aminoacidi, quella alfa da 89 aminoacidi.

La catena beta è quella che conferisce all'ormone la sua specificità biologica ed è il più importante fattore determinante la specificità immunologica.

I carboidrati sono raccolti in tre catene di cui due legati alla sub-unità alfa e una a quella beta. Il ruolo esatto dei carboidrati non è chiaro. Una volta secreto per esocitosi il TSH circola libero.

La fase iniziale della sua azione è il legame con il recettore specifico localizzato soprattutto nella membrana cellulare delle cellule follicolari tiroidee (vol. I fig. 4)

La struttura di questo recettore appare eterogenea essendo state isolate forme con diverso peso molecolare.

A questo fa seguito la stimolazione dell'enzima adenilato ciclasi che determina un aumento del cAMP il quale funge da mediatore della maggior parte degli effetti del TSH. Infatti altri agenti, che come il TSH stimolano l'adenilato ciclasi, attivano numerose tappe specifiche del metabolismo dello iodio proprio come il TSH.

Il cAMP prodotto lega la subunità regolatrice di una proteina Kinasi specifica liberando la subunità catalitica che fosforila altre proteine e quindi ne modifica l'attività.

Alcuni autori hanno suggerito la possibilità che il TSH attivi la sintesi e la secrezione di prostaglandine e che queste possano in qualche modo mediare l'azione del TSH, tuttavia questi dati non sono stati confermati.

Il TSH ha molteplici effetti sulla funzione tiroidea. Se somministrato acutamente stimola la secrezione degli ormoni tiroidei: ciò fa seguito alla formazione di pseudopodi che riassorbono la colloide del follicolo nella quale è presente la tireoglobulina, per azione poi degli enzimi cellulari contenuti nei lisosomi della cellula follicolare, avviene il distacco degli ormoni tiroidei dalla tireoglobuline e la loro secrezione in circolo (fig. 16).

Inoltre il TSH ha un'azione metabolica generale in quanto stimola il catabolismo del glicogeno, la sintesi di RNA, di proteine, il catabolismo del glucosio, la sintesi proteica e dei fosfolipidi.

Infine la somministrazione prolungata di TSH ha degli effetti trofici notevoli: causa un incremento del flusso sanguigno nella ghiandola tiroidea, aumenta la captazione dello iodio, del numero e delle dimensioni delle cellule follicolari e una attivazione metabolica generale.

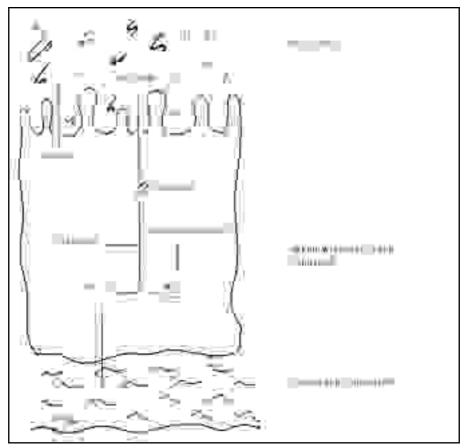


Figura 16. Fasi del processo di secrezione degli ormoni tiroidei dopo stimolazione con TSH. Abbreviazioni: MIT, monoiodotironina; DIT, diiodotironina.

La secrezione del TSH è regolata (fig. 17) da due sistemi che nteragiscono tra loro: gli ormoni tiroidei che agiscono con feed-back negativo e il controllo ipotalamico mediato dal TRH; anche la somatostatina ipotalamica potrebbe avere un ruolo in questo sens, come del resto le amine ipotalamiche.

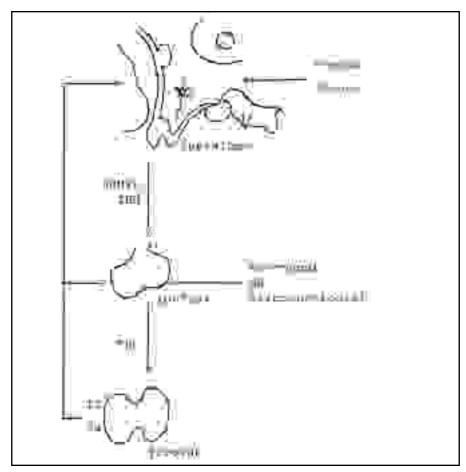


Figura 17. Regolazione della secrezione di TSH. L'azione dei neurotrasmettitori ipotalamici è illustrata nel vol. II pag. 34.

Gli ormoni tiroidei si legano a recettori nucleari delle cellule ipofisarie inibendo la sintesi e la secrezione del TSH e determinando la ipotrofia e la ipoplasia della cellula ipofisaria, in queste azioni il T3 è più potente della T4.

sebbene molto sensibile al livello degli ormoni tiroidei, questo effetto richiede un periodo di latenza di diverse ore e questo pare sia dovuto al fatto che sia mediato dalla induzione della sintesi di una proteina come confermato anche dal fatto che l'inibizione da parte del T3 viene abolita dal trattamento con un inibitore della sintesi proteica.

Il TRH stimola la secrezione acuta di TSH, la sintesi delle cellule tireotrope e la loro crescita e moltiplicazione.

Tuttavia l'importanza del TRh ipotalamico non è assoluta e anche dopo lesioni ipotalamiche, l'ipofisi conserva una appropriata risposta alle alterazione dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei.

Anche altri ormoni regolano l'azione delle cellule tireotrope: gli estrogeni ad esempio stimolano la sintesi dei recettori per il TRH e quindi anche la risposta delle cllule tireotrope a questo ormone; l'ormone della crescita e i glicocorticoidi invece inibiscono la sintesi e la secrezione di TSH.

L'importanza di zone extraipotalamiche del sistema nervoso centrale (quale la ghinadola pineale, il sistema limbico ed altre) deve essere confermato da ulteriori studi.

La velocità di metabolismo del TSH dipende dalla funzione tiroidea ma non dalla presenza di tessuto tiroideo. Infatti le più importanti sedi di metabolismo sono il rene ed il fegato.

La Prolattina

La prolattina è una proteina costituita da 198 aminoacidi disposti in una catena semplice con tre ponti sulfidrilici intramolecolari ((fig. 18). Questo ormone ha una strutura e funzioni fisiologiche spesso simili all'ormone della crescita e al lattogeno placentare.

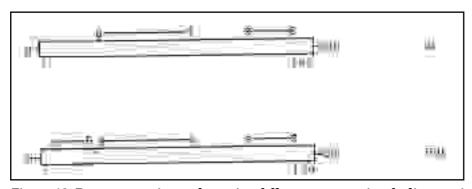


Figura 18. Rappresentazione schematica della catena proteica degli ormoni GH e PRL.

La prolattina inizia ad essere sintetizzata nel feto a partire dalla quinta settimana di gestazione (fig. 8). Il contenuto ipofisario rimane basso sino alla quidicsima settimana poi aumenta progressivamente sino alla trentesima settimana per poi mantenersi su livelli costanti. Nell'adulto il contenuto ipofisario di prolattina è basso e aumenta solo nella donna gravida.

La secrezione di prolattina nel feto si mantiene sui valori dell'adulto sino alla trentesima settimana quando aumenta progressivamente raggiungendo concentrazioni elevate che ritornano su valori dell'adulto a partire dalla sesta settimana di vita extrauterina.

La concentrazione plasmatica della prolattina è determinabile in quesi tutte le persone adulte; le donne hanno generalmente dei valori modicamente superiori a quelli degli uomini.

La prolattina come altri ormoni ipofisari viene secreta in modo pulsatile e con andamento periodico caratterizzato da un picco di secrezione durante la notte (come il GH).

Un incremento dei livelli circolanti di prolattina è possibile dimostrarlo durante la gravidanza durante la quale le concentrazioni di prolattina aumentano progressivamente sin dall'inizio per raggiungere il picco prima del parto e quindi calare intorno ai valori normali nella prima settimana dopo il parto o entro la sesta settimana se viene mantenuto l'allattamento al seno durante il quale, in corrispondenza della suzione, si registrano dei picchi di secrezione.

Infine qualsiasi tipo di stress induce un immediato aumento dei valori basali di prolattina.

La prolattina come quasi tutti gli ormoni proteici circola libera e esplica la sua azione legandosi a dei recettori di membrana.

Questo legame è estremamente specifico, saturabile, reversibile e caratterizzato da una alta affinità. La concentrazione di questi recetori dipende dalla concentrazione e dal tempo di esposizione alla prolattina oltre che da meccanismi regolari intracellulari. Al legame col recettore fa seguito il processo di internalizzazione del complesso ormone-recettore (fig. 19) che potrebbe agire poi direttamente (o dopo parziale degradazione nell'apparato di Golgi) a lvello nucleare per indurre gli effetti biologici.

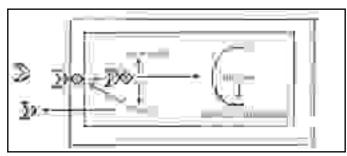


Figura 19. Meccanismo di azione della prolattina. Abbreviazioni: H, ormone; R, recettore.

Nell'uomo la più importante funzione conosciuta della prolattina è quella lattogenica. Durante la gravidanza infatti per azione della prolattina e di altri ormoni quali gli estrogeni, il progesterone, il cortisolo, l'insulina, l'HPL, il GH e forse gli ormoni tiroidei si ha l'ulteriore sviluppo della mammella e/o la produzione del latte (fig. 20).

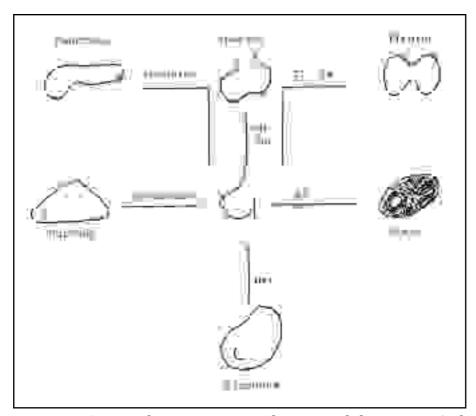


Figura 20. Ormoni che intervengono nel processo di lattazione e/o di maturazione della mammella.

I recettori perla prolattina sono stati dimostrati anche in tessuti quali il surrene, il fegato, le gonadi e il rene anche se non è sempre completamente chiaro il ruolo svolto in queste sedi.

Sembra comunque che la prolattina in livelli fisiologici sia importante per la formazione del corpo luteo, della vitamina D idrossilata, forse per la crescita dei tessuti (come l'ormone della crescita), la secrezione di gonadotropine (fig. 21), la regolazione dell'omeostasi dei liquidi ed elettroliti attraverso l'azione sul rene, la vescica, l'intestino e la cute come è stato dimostrato in alcuni modelli animali.

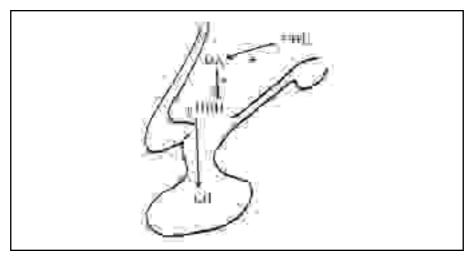


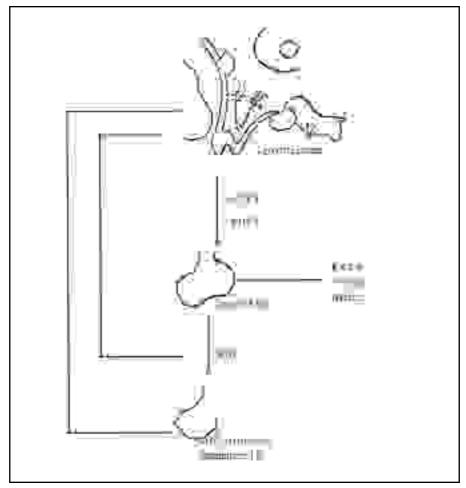
Figura 21. Rappresentazione schematica del meccanismo con il quale la prolattina regola la secrezione di gonadotropine attraverso il sistema dopominergico (DA).

La prolattina a differenza degli altri ormoni ipofisari, un ormone che ha una regolazione prevalentemente inibitoria (fig. 22).

Questa inibizione è mediata verosimilmente da più sostanze ipotalamiche (prolactin inhibiting factors) una delle quali è la dopomina prodotta da neuroni del sistema tubero-infundibulare dopominergico (vol. II pag. 42). Esistono inoltre più fattori ipotalamici che stimolano la secrezione di prolattina (proclactin releasing factors) e tra questi il TRH e la serotonina.

Altri fattori che intervengono in questa regolazione sono la prolattina stessa che aumentano l'attività dei neurono dopominergici del sistema tubero-infundibulare può inibire la propria secrezione, gli estrogeni che stimolano sia nell'uomo che nella donna l'iperplasia e la mitosi delle cellule lattotrope e la secrezione di prolattina oltre a modificare l'attività sempre del sistema tubero infundibulare; gli androgeni, i progestinici, e gli ormoni tiroidei, infine, ne inibiscono la secrezione.

Il metabolismo della prolattina avviene nel fegato e nel rene.



Figura~22.~Regolazione~della~secrezione~di~prolattina~(Vedi~anche~vol~II~fig~36).

Ormone della crescita

L'ormone della crescita è un altro ormone proteico a catena semplice composto da 191 aminoacidi e con due ponti intramolecolari sulfidrilici (fig. 18) come l'HPL con il quale ha numerose altre similitudini.

La sintesi del GH nell'ipofisi fetale inizia intorno alla settima settimana di gestazione (fig. 8) e aumenta progressivamente per tutta la gravidanza. Nell'adulto le concentrazioni ipofisarie di GH sono alte e si mantengono costanti per tutta la vita.

La secrezione di GH nella vita fetale cresce progressivamente a partire dalla decima settimana per raggiungere livelli elevati alla vetiquattresima settimana e quindi diminuire. Dopo la nascita i livelli di GH rimangono elevati nella prima settimana e quindi si riducono sino a volori simili a quelli dell'adulto.

La secrezione di GH è stimolata dalla rapida caduta della glicemia, dalla somministrazione orale o endovenosa di aminoacidi.

Inoltre si registrano dei livelli plasmatici del GH dopo esercizio fisico e nel sonno.

Le donne hanno dei valori di GH in circolo superiori a quelli degli uomini e questo si pensa sia dovuto all'azione a livello ipofisario degli estrogeni.

Tra gli ormoni il GH è unico poiché sembra non avere una specificità di tessuto ma piuttosto regola la crescita dei tessuti nell'ambito di un programma geneticamente stabilito ed inoltre è specie specifico.

Numerosi dati sembrano indicare che gli effetti biologici del GH siano mediati da una classe di polipeptidi denominati somatomedine (fig.23) la cui produzione è contrtollata dal GH e che avviene a livello del fegato e rene (Vol.I pag. 28).

L'importanza delle somatomedine deriva da alcuni esperimenti in cui

Somatomedina A Somatomedina B Somatomedina C

Figura 23. Somatomedine caratterizzate.

veniva dimostrato che il siero del ratto cui era stata distrutta l'ipofisi non era capace di stimolare l'accrescimento scheletrico in vitro e che questo deficit non veniva corretto con l'aggiunta in vitro del GH ma solo con l'aggiunta del siero di un ratto ipofisectomizzato ma trattato con GH che appunto agisce in quanto stimola la produzione di un secondo ormone.

Le somatomedine dopo essere state prodotte dal fegato e dal rene sono trasportate nel plasma (e la concentrazione varia in rapporto all'età, fig. 24) da proteine di elevato peso molecolare, la cui caratterizzazione è avanzata.

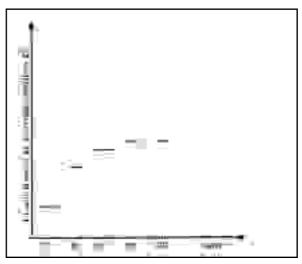


Figura 24. Livelli sierici di somatomedina C in rapporto all'età.

E' stata dimostra<ta una stretta relazione tra le somatostatine A e C e i livelli di GH.

Nonostante la individuazione delle somatomedine, numerosi dati sembrano suggerire la possibilità che alcuni effetti biologici possono essere dovuti alla azione diretta del GH sulla cellula bersaglio attraverso il legame con il recettore specifico non collegato comunque all'adenilato ciclasi.

Infatti il GH stimola direttamente la sintesi del DNA in vitro nelle cellule del timo, della mammella e delle isole pancreatiche, la secrezione di caseina nella mammella in vitro ed è stata dimostrata la capacità del GH di legarsi a recettori specifici di membrana di cellule non epatiche, effetto che viene annullato dall'inattivazione del GH. Tutti questi dati sono comunque frutto prevalentemente di esperimenti in vitro e/o con modelli animali.

Tra i numerosi effetti dimostrati nell'uomo (diretti o mediati) ricordiamo quindi che stimola l'accrescimento scheletrico, del rene, del fegato, del pancreas, del cuore e del muscolo; inoltre determina un incremento del volume plasmatico, della massa eritrocitaria e del liquido interstiziale. Gli effetti metabolici del GH sono estremamente complessi: il GH stimola la formazione di enzimi citoplasmatici, la sintesi di mRNA, di ribosomi, la captazione di aminoacidi e l'incorporazione in proteine.

Il metabolismo lipidico a livello epatico è accelerato con una stimolazione quindi della mobilizzazione. Il GH riduce il numero dei recettori insulinici, i livelli plasmatici quindi di insulina aumentano, la captazione di glucosio diminuisce e aumenta la glicemia. Gli elettroliti plasmatici, sodio, calcio,

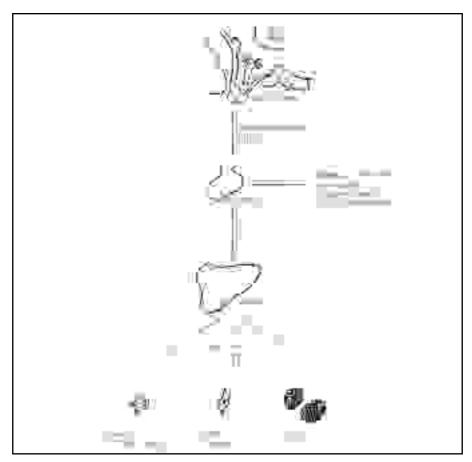


Figura 25. Rappresentazione schematica della regolazione della secrezione di GH (vedi anche vol. II fig. 35).

potassio, cloro, magnesio e fosforo vengono trattenuti a livello renale per azione del GH.

L'ipotalamo tramite la somatostatina e il GHRH regola la secrezione del GH ipofisario (fig. 25). In questa azione questi due neuropeptidi vengono a loro volta controllati da altre regioni cerebrali tramite l'azione dei neurotrasmettirori (vol. Il pag. 41 e seguenti).

Di notevole importanza è anche il controllo ormonale e metabolico: infatti la riduzione degli ormoni tiroidei riduce la sintesi e la secrezione di GH, lo stesso effetto si ottiene con la somministrazione di glicozione di questo ormone.

Come detto la riduzione della glicemia stimola la secrezione del GH come anche la somministrazione di aminoacidi.

Il sonno stimola la secrezione del GH e così pure lo stress fisico ed emotivo. Le somatomedine o loro metaboliti intervengono anch'esse inibendo la secrezione del GH.

Ormoni corticolipomelanotropi

Questo gruppo di peptidi origina da un singolo precursore glicoproteico del peso di circa 31000 daltons denominato proopiocorticolipomelanotropina (vol. II pag. 26 e seguenti).

Per azione enzimatica questa glicoprotetina dà origine nell'uomo all'ACTH e alla beta lipotropina (fig. 26).

L'ACTH a sua volta in molte specie animali e nel feto umano (quando è

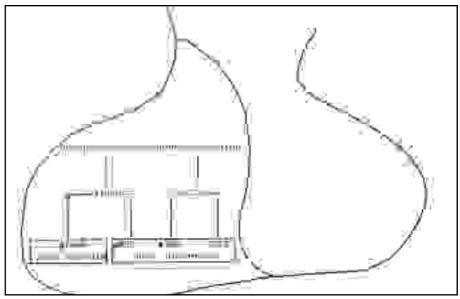


Figura 26. Biosintesi di alcuni dei peptidi che derivano dalla proopiocorti colipomelanotropina. Notare che i peptidi alfa MSH, beta MSH e CLIP vengono sintetizzati solo nel lobo intermedio quando questo esiste, ciò nell'uomo si verifica nella vita fetale.

ancora individuabile un lobo intermedio) può dare origine all'alfa MSH e al peptide simil corticotropo del lobo intermedio (CLIP).

La beta LPH in molte specie animali e nell'uomo può dasre origine al betaa MSH. Sempre dalla beta LPH originario nell'uomo altri frammento peptidici come la gamma LPH, l'alfa endorfina, la beta endorfina e la

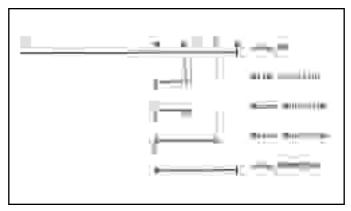


Figura 27. Relazione tra la beta LPH e le endorfine.

```
Derivati della
proopiocorticolipomelanotropina
   beta endorfina
   alfa endorfina
   gamma endorfina
   delta endorfina
        Derivati della
        proenkefalina
            leu-enkefalina
            met-enkefalina
            met-enkefalina-Arg-Phe
            met-enkefalina-Arg-Gly-Leu
Derivati della
prodinorfina
   dinorfina
   alfa neoendorfina
   beta neoendorfina
```

Figura 28. Principali gruppi dei peptidi oppioidi.

gamma endorfina (fig. 27): essi costituiscono un gruppo della più generale famiglia dei peptidi oppioidi (fig. 28).

Di questi peptidi, quelli presenti in concentrazione maggiore nella cellula adenoipofisaria sono l'ACTH, la beta endorfina e la beta LPH, tutti sono sintetizzati nella stessa cellula e l'ACTH viene secreto insieme alla beta endorfina in risposta a numerosi stimoli quali lo stress.

Nella adenoipofisi si trovano anche piccolissime concentrazioni di enkefaline che, sebbene abbiano una sequenza aminoacidica individuabile nella beyta LPH, non sembra che derivino da questa.

L'ACTH è un peptide a catena semplice costituito da 39 aminoacidi, la sua struttura primaria fu determinata nel 1956 e fu sintetizzarto per la prima volta da Schwyrer e Sieber. La sequenza 1-17 è essenziale per l'attività biologica mentre la sequenza 25 – 39 è necessaria per conferire la specificità della specie (ovino, bovino, umano) e, inoltre, prolunga la durata di azione.

L'ACTH viene prodotto nella ghiandola ipofisaria del feto a partire dalla settima settimana di gestazione (fig. 8) e il contenuto ipofisario sale progressivamente per tutta la gravidanza.

Nell'adulto la concentrazione ipofisaria di ACTH è relativamente bassa.

Le concentrazioni plasmatiche di ACTH nel feto sono elevate dalla dodicesima settimana, diminuiscono lentamente sino al termine della gravidanza e continuano a calare anche nel neonato nella prima settimana di vita. A partire dalla terza settimana inizia la secrezione circadiana di ACTH i cui valori più elevati vengono raggiunti al mattino.

Le concentrazioni sieriche nel feto della beta LPH, beta endorfina e ACTH son o elevate rispetto a quelle dell'adulto, probabilmente questo fatto è legato alla velocità di sintesi e secrezione a partire dallo stesso precursore.

Il più importante degli ormoni bersaglio dell'ACTH è la ghiandola corticosurrenalica dove si lega a recettori dei quali esisterebbero due popolazion i differenti con diverse capacità ed affinità localizzati sulla membrana cellulare.

In presenza di calcio ciò porta all'attivazione dell'adenil ciclasi con successivo incremento del cAMP nella cellula surrenalica, alla attivazione di enzimi cellulari e quindi anche ad una aumentata sintesi degli ormoni steroidei corticosurrenalici (androgeni, glicocorticoidi e in minor misura glicocorticoidi) anche anche se non necessariamente sembra che il cAMP funga sempre da secondo messaggero in quanto la sua somministrazione non induce tutte le modificazioni che invece è capace di indurre l'ACTH. Inoltre l'ACTH è capace di stimolare la lipolisi direttamente nelle cellule adipose, la captazione di glucosio e aminoacidi e la sintesi di glicogeno nel tessuto muscolare, stimola ancora la secrezione di insulina, di GH, i melanociti che producono la melanina, inibisce la degradazione dei corticosteroidei prolungando la emivita biologica del cortisolo.

L'ACTH viene rapidamente degradato ma solo in piccola parte nel surrene.

Le lipotropine, così chiamate per la capacità dimostrata inizialmente di promuovere la lipolisi nel coniglio non sembra abbiano questa attività anche nell'uomo, comunque non è chiaro oggi quali azioni fisiologiche possano avere

L'emivita della beta lipotropina è meno di venti minuti e il rene è una importante sede di metabolismo.

La beta endorfina è presente soltanto in alcune cellule ipofisarie e gli effetti della beta endorfina ipofisaria non sono conosciuti sebbene sia stata ipotizzata una importante funzione regolatrice della secrezione di PRL. Gli effetti generali di tutti i peptidi oppioidi sul sistema nervoso centrale e l'ipotetica sede di azione sono illustrati nella fig. 29.

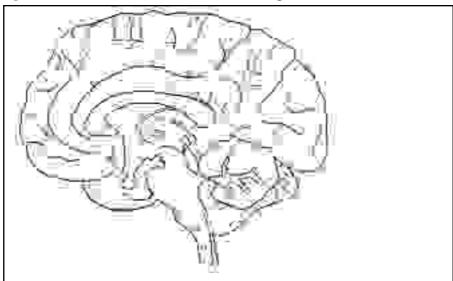


Figura 29. Localizzazione della sede di mediazione di alcuni degli effetti dei peptidi oppioidi: a, analgesia; b, riflessi sistema autonomo (soppressione della tosse, ipotensione ortostatica, inibizione della secrezione gastrica, depressione respiratoria, nausea, vomito); c, effetti endocrini; d, rigidità motoria; e, comportamento.

Il meccanismo di azione della beta endorfina è connesso al legame di questa con il recettore di membrana localizzato nella membrana cellulare e di cui ne sono stati individuati varie popolazioni con differenti affinità di legame per i vari peptidi oppioidi (fig. 30).

Tipo di recettori	mu	delta	Kappa
Derivati della proopiocortina beta endorfina	+	+	-
Derivati della proenkefalina leuenkefalina metenkefalina	+ +	+± +±	- -
Derivati della prodinorfina dinorfina	-	-	+

Figura 30. Interazione degli oppioidi endogeni con i vari tipi di recettori oppioidi.

Nella fase successiva si ha un incremento del cGMP intracellulare e la inibizione della produzione di cAMP mediato dalle PGE1, tutti questi effetti possono essere bloccati dal naloxone.

La regolazione della secrezione di ACTH e beta endorfina è stata studiata estesamente ed oggi è evidente che le sostanze che alterano la secrezione di ACTH inducono effetti simili sulla secrezione di beta endorfina. (fig. 31).

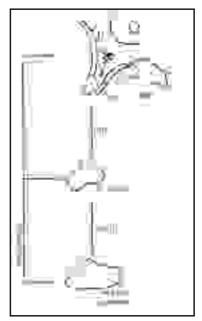


Figura 31. Fattori che controllano la secrezione di ACTH. Per la regolazione del CFR ipotalamico vedi vol. II pag. 43.

La sintesi e la secrezione di ACTH sono regolate dal CRF ipotalamico che stimola la produzione di AMPc nelle cellule corticotrope dopo essersi legato al recettore di membrana di queste.

Sarebbe proprio il CRF a mediare l'azione del sistema nervoso centrale che regola la secrezione circadiana e la risposta allo stress di ACTH.

D'altra parte il cortisolo, ed i glicocorticoidi in generale, sopprimono la secrezione dell'ACTH e infatti i livelli di quest'ultimo aumentano dopo l'asportazione della corticale del surrene mentre sono soppressi nei pazienti che producono, per la presenza di un tumore, una elevata quantità di cortisolo.

L'azione del cortisolo avviene per azione diretta sulla cellula ipofisaria ma anche per una azione diretta nell'ipotalamo ed in altre zone del sistema nervoso centrale.

La cellula ipofisaria contiene due tipi di recettori per il cortisolo: il primo tipo media una risposta rapida, il secondo una più lenta.

Infine anche l'ACTH può sopprimere la propria secrezione.

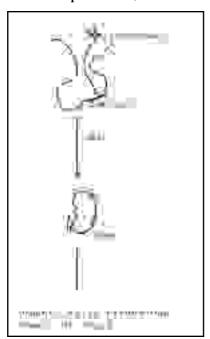
L'alfa e il beta MSH che come detto verrebbero prodotti nell'uomo solo nella vita fetale, avrebbero in questo periodo (perlomeno il primo) un ruolo nello stimolare la produzione di cortisolo e la secrezione dei melanociti.

Adiuretina e ossitocina

Dei due ormoni, adiuretina e ossitocina, prodotti nell'ipotalamo e secreti nel processo infundibulare si è parlato anche nel vol. II pagg. 19, 29, 34.

La individuazione della struttura di questi due ormoni risale al 1954. Entrambi contengono otto aminoacidi disposti in anello di cinque aminoacidi e una coda di tre (vol. I fig. 13 – vol. II fig. 19).

L'adiuretina che ha un ruolo fondamentale nella conservazione dei liquidi (fig. 32) viene secreta in risposta a modificazioni del volume, della osmolalità plasmatica, dello stress ed altri (fig. 33).



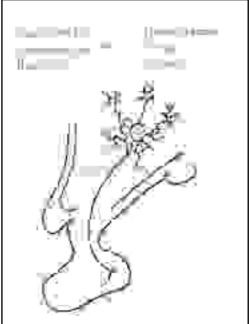


Figura 32. Azione dell'ADH sul Figura 33. Regolazione della secrezione rene. di ADH.

In assenza di adiuretina si verifica una abbondante escrezione di urine ipotoniche in quanto l'azione dell'ADH si esplica sulla cellula del tubulo renale dove aumenta di velocità di riassorbimento di acqua.

L'effetto principale dell'ossitocina è quello di stimolare la contrazione della muscolatura uterina alla fine della gravidanza, ha inoltre un debole effetto antidiuretico e stimola la eiezione del latte durante l'allattamento.

Manifestazioni cliniche

L'ipofisi attirò l'attenzione del clinico da quando nel 1880 fu riconosciuta la correlazione esistente tra un tumore ipofisario e il quadro clinico dell'acromegalia e dalla successiva dimostrazione che lesioni dell'ipofisi potevano essere responsabili di manifestazioni che andavano dal deficit visivo ad alterazioni del processo di accrescimento e della funzione riproduttiva.

I quadri clinici secondari ad una alterazione della funzione ipofisaria possono essere pe semplicità riportati a tre gruppi fondamentali:

- ridotta funzione ipofisaria con sintomi direttamente correlati al deficit di uno o più ormoni ipofisari (ipopituitarismo);
- iperproduzione di uno o più ormoni ipofisari da parte spesso di un tumore ipofisario;
 - effetti locali legati alla espansione del tumore.

Le cause di ipopituitarismo sono numerose: talvolta si tratta di una necrosi ipofisaria a seguito di shock ostetrico (oggi rara), altre volte fa seguito ad un trauma cranico, alla sezione del peduncolo ipofisario (nel trattamento della retinopatia diabetica e del carcinoma della mammella), o a fenomeni di embolizzazione e all'impianto di aghi radioattivi. Altre cause sono i processi infiammatori: a seguito di setticemia generalizzata (rara), o in corso di sarcoidosi, o processi autoimmuni; altre volte ancora l'ipofisi va incontro ad alterazioni in corso di malattie sistemiche quali l'emocromatosi (deposito di ferro in vari tessuti), le mucopolissacaridosi (deposito patologico di mucopolissaridi). Le neoplasie ipofisarie sono una importante causa di ipopituitarismo, sebbene siano frequenti reperti autoptici non sempre determinano un quadro clinico individuabile nel vivente. Le cause di questi tumori non sono chiare, benché qualcuno abbia suggerito la possibilità di una iperstimolazione degli ormoni ipofisiotropi ipotalamici, alcuni dati sembrano smentire, perlomeno in particolari casi, questo meccanismo.

La ghiandola pituitaria può anche essere interessata secondariamente da tumori che si sviluppano nelle regioni circostanti: è il caso dei craniofaringiomi e dei meningiomi o da localizzazioni metastatiche.

In genere i primi segni di ipopituitarismo sono legati alla distruzione delle cellule gonadotrope.

Nei bambini la ridotta produzione di gonadotropine, a causa della mancata stimolazione testicolare, determina un insufficiente sviluppo puberale oltre che dei caratteri sessuali secondari: il pene rimane piccolo lo scroto liscio, la prostata e le vescicole seminali non maturano, la laringe non si modifica e la voce conserva un tono infantile, la saldatura delle ipofisi non procede e, se la secrezione di GH è sufficiente, gli arti diventano sproporzionatamente lunghi (aspetto eunucoide), i peli pubici, ascellari e la barba sono scarsi o assenti, compare una osteoporosi per la mancata azione anabolica del testosterone.

Nelle ragazze il quadro ipogonadotropo è caratterizzato dal mancato sviluppo puberale dell'utero, della vagina, della mammella, sono assenti i peli pubici ed ascellari e l'aspetto anche in queste è di tipo eunucoide con arti sproporzionatamente lunghi.

A questi segni si possono associare quelli dell'ipotiroidismo che nel bambino determinano un ritardo dello sviluppo intellettuale (non grave come nell'ipotiroidismo neonatale) spesso messo in evidenza a scuola per la difficoltà che il ragazzo ha nei processi di apprendimento e nella concentrazione.

A ciò va aggiunto un ritardo del processo di accrescimento e della maturazione scheletrica (radiologicamente caratteristica), che determina, se prevale il permanere di proporzioni corporee di tipo infantile, associata al ritardo della eruzione dei denti permanenti.

Quando si associano i segni di ipocorticosurrenalismo, per la ridotta produzione di ACTH, compaiono l'anoressia, i dolori addominali, la nausea, il vomito, la perdita di peso, l'ipotensione, l'ipoglicemia, l'incapacità di sopportare piccoli stress e, progressivamente, anche apatia, confusione, letargia.

Nell'adulto i sintomi di insufficienza ipofisaria compaiono solo quando la ghiandola viene distrutta per circa il 75%.

I primi segni sono legati sempre alla ridotta produzione di gonadotropine con un quadro di ipogonadismo: nella donna si ha l'atrofia delle gonadi con conseguente riduzione della libido, regressione dei caratteri sessuali secondari, i genitali esterni vanno incontro ad ipotrofia, l'epitelio vaginale diventa atrofico, l'utero riacquista caratteri infantili e la mammella va incontro ad atrofia.

Nei maschi il pene si riduce di dimensioni, i testicoli diventano molli, la prostata atrofica, lo scroto perde la rugosità, si verifica una riduzione dei

peli e della barba, è presente una riduzione del tono e della massa muscolare, la cute diventa secca e grinzosa come quella degli anziani.

Con la progressiva distruzione dell'ipofisi compaiono anche i segni di ipotiroidismo che comprendono: stanchezza, affaticabilità, anoressia, intolleranza al freddo, torpore, secchezza della cute e mixedema.

A questi si possono associare poi quelli legati al deficit di ACTH con aggravamento dell'astenia, episodi di ipoglicemia, nausea, vomito, e dolori addominali.

Il deficit del GH nell'adulto è difficilmente individuabile, a differenza del bambino, sebbene sia possibile che una riduzione delle forze muscolari e della resistenza alla fatica possa essere dovuto a questo.

Il deficit di prolattina è possibile evidenziarlo solo nel postpartum per l'impossibilità della donna ad allattare.

A tutti questi sintomi legati al deficit degli ormoni ipofisari, si possono associare, qualora la causa dell'ipopituitarismo sia un tumore ipofisario che secerne un ormone, quelli dovuti alla iperproduzione di questo (vedi avanti) e comunque possono comparire i segni legati alla espansione del tumore quali la cefalea, disturbi visivi e deficit dei nervi cranici.

Non sempre il deficit ipofisario è completo. A volte sono individuabili quadri clinici caratterizzati dal deficit di un solo ormone ipofisario e questo è vero per tutti gli ormoni.

Il quadro del deficit isolatato di gonadotropine è quello dell'eunuco ipogonadotropo nell'uomo e della amenorrea ipogonadotropa nella donna.

Il deficit di TSH è responsabile del quadro di ipotiroidismo ipofisario e il deficit di ACTH (molto raro isolato) dell'insufficienza corticosurrenalica.

Relativamente molto frequente è invece nel bambino il deficit isolato di GH che è responsabile del quadro clinico del nanismo ipofisario.

Sebbene raramente sia possibile individuare la causa, a volte è dovuto alla distruzione delle cellule somatotrope o ha una aggregazione familiare.

Alla nascita questi bambini sono normali ma successivamente mostrano un progressivo ritardo della crescita staturale con persistenza dei lineamenti infantili e conservazione di una armonica proporzione del corpo, la salute generale e l'intelligenza di questi bambini è del tutto normale.

Il secondo gruppo di quadri clinici è legato alla iperproduzione degli ormoni ipofisari spesso ma non sempre dovuta ad un tumore secernente.

Tutte le cellule ipofisarie possono andare incontro a trasformazione adenomatosa e produrre in quantità elevata gli ormoni rispettivi.

Senza dubbio i tumori più frequenti sono quelli delle cellule lattotrope (prolattinomi) seguiti da quelli delle cellule secernenti l'ormone della crescita, quindi da quelli delle cellule adrenocorticotrope e infine, rari, da quelli delle cellule secernenti LH, FSH e TSH.

I tumori delle cosiddette cellule cromofobe in effetti oggi, con la introduzione della micropiastra elettronica, non esistono più in quanto anche queste cellule che venivano considerate un tempo prive di granuli secretori, ne contengono sebbene in misura minore.

Le manifestazioni di questi tumori sono due ordini: generali, legate alla espansione della massa endocranica come la cefalea, disturbi visivi per compressione del chiasma ottico che si trova davanti e sopra l'ipofisi, deficit di altri nervi cranici che passano di lato e davanti all'ipofisi e sintomi legati all'invasione dell'ipotalamo sovrastante (come polifargia, ipertemia) e della restante ipofisi (vedi ipopituitarismo).

I pazienti che hanno un incremento della prolattina plasmatica hanno un tumore prolattino-secernente nel 50% dei casi circa.

Il quadro clinico è variabile, legato alla alterazione della funzione gonadica: la maggior parte delle donne (60%) lamentano irregolarità mestruali con oligoamenorrea o amenorrea anche se la loro assenza non esclude l'iperprolattinemia.

Non meno frequentemente l'unico sintomo dell'iperprolattinemia è la mancata ovulazione.

Il 70% delle donne ha inoltre una secrezione di latte al capezzolo alla compressione della mammella e più raramente spontaneamente (galattorrea); sintomi clinici meno frequenti sono l'irsutismo (18%) e l'obesità. Queste pazienti hanno generalmente unariduzione dei valori basali di gonadotropine anche se possono essere normali o elevate, viene perduta la pulsatilità della loro secrezione, viene soppressa la risposta dell'LH alla somministrazione di estradiolo e la sintesi di progesterone nell'ovaio.

Nell'uomo può comparire una riduzione del numero degli spermatozoi (oligospermia), impotenza e riduzione della libido.

Nel 1932 H. Cushing descrisse una sindrome (che poi prese il suo nome), basandosi sullo studio di otto pazienti e caratterizzata da obesità, ipertricosi, amenorrea, strie rubre addominali, ipertensione arteriosa, polifagia, polidipsia, policitemia e predisposizione alle infezioni.

Poiché quattro di questi pazienti avevano un tumore ipofisario, Cushing pensò che questo quadro potesse esser dovuto a ciò.

Successivamente venne chiarito che il quadro clinico era dovuto all'iperproduzione di cortisolo primaria o secondaria ad una iperstimolazione da parte dell'ACTH prodotto anche da cellule tumorali ipofisarie.

Le manifestazioni di questa sindrome differiscono molto poco dalla iniziale e magistrale descrizione di Cushing qualunque ne sia la causa.

La eccessiva produzione di cortisolo causa un incremento della attività catabolica, quindi una deplezione proteica con conseguente riduzione del tessuto muscolare e connettivo: ciò determina la fragilità cutanea e capillare, le strie rubre addominali, il ritardo della crescita staturale nei bambini, l'ipotrofia muscolare e l'osteoporosi.

La peculiare distribuzione del tessuto adiposo soprattutto nel tronco, nella faccia, nel collo e nella regione cervico-dorsale determina un caratteristico aspetto; l'aumentata sintesi di glucosio a partire dagli aminoacidi è causa dell'insorgenza di una intolleranza ai carboidrati. E' presente inoltre una riduzione dei livelli plasmatici di gamma globuline responsabile della facilità con la quale questi pazienti vanno incontro ad infezioni.

La stanchezza e l'affaticabilità lamentata è invece legata alla grave riduzione del tessuto muscolare, la cefalea è spesso dovuta all'ipertensione arteriosa. Altre manifestazioni comprendono l'amenorrea nelle donne, l'irsutismo, l'acne e l'instabilità emotiva dovuta ad una azione diretta del cortisolo sul sistema nervoso centrale.

L'adenoma secernente il GH se compare prima della maturazione scheletrica puberale determina una esagerata crescita dello scheletro e dei tessuti molli con conseguente quadro di gigantismo anche perché il periodo di accrescimento di questi pazienti è più lungo rispetto ai soggetti normali per la ritardata saldatura delle epifisi (a causa dell'ipogonadismo spesso associato).

All'inizio della malattia questi pazienti sono forti e vigili, successivamente con 'insorgenza di una globale insufficienza ipofisaria compaiono debolezze, facile affaticabilità l'insufficienza gonadotropa può causare un associato quadro di ipogonadismo.

In genere questi pazienti, se non trattati, muoiono in relativa giovane età. Se invece l'adenoma compare nell'adulto, il quadro è caratterizzato da un aumento del volume delle estremità del corpo (la malattia è perciò detta acromegalia) quali le mani, il viso, i piedi così che il paziente è costretto a cambiare il numero del cappello, dei guanti, delle scarpe. Altre volte i primi segni sono legati all'espansione del tumore con cefalea e disturbi visivi.

Nel quadro conclamato la diagnosi clinica è abbastanza facile: le mani e i piedi sono di dimensioni notevoli, le estremità delle dita sono squadrate, i lineamenti del viso sono grossolani con allargamento del naso, delle labbra e diastasi dei denti. I margini orbitari e l'eminenza zigomatica diventano più prominenti, lo sviluppo della mandibola produce il caratteristico prognatismo che a volte è così grave da interferire con la masticazione. E' presente inoltre una aumentata sudorazione, dolori articolari e modificazioni ossee di tipo osteoporotico; la cute dell'intero corpo diventa spessa e gli annessi cutanei (bulbi piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare) aumentano di volume così come i visceri quali il cuore (con associata ipertensione ed insufficienza cardiaca), il fegato, i reni, la milza, il pancreas, le paratiroidi ed altri organi.

Questi soggetti sono spesso emotivamente instabili ed hanno anche altre turbe psicologiche. Altre volte si associa il diabete mellito o una intolleranza ai carboidrati; la libido, che all'inizio della malattia può essere aumentata, successivamente diminuisce.

Il decorso della malattia è in genere cronico ma a volte i pazienti vanno incontro ad exitus per insufficienza cardiaca, chetoacidosi diabetica, complicazioni locali del tumore ed ipopituitarismo.

Il diabete insipido è una malattia caratterizzata dalla incapacità da parte del rene di concentrare le urine a causa di una riduzione di livelli plasmatici di vasopressina o adiuretina in risposta ai vari stimoli fisiologici. Le cause di questa ridotta secrezione possono essere molte. Talvolta si tratta di tumori od infiammazioni croniche che infiltrano il sistema ipotalamo neuroipofisario, oppure emorragie. Altre volte si tratta di cause iatrogene (ipofisectomia chirurgica, impianto di aghi radioattivi, bombardamento con particelle pesanti) oppure autoimmuni.

Altre cause sono rappresentate dai traumi cranici in cui spesso il deficit regredisce spontaneamente oppure hanno una base ereditaria.

I sintomi di questa malattia sono caratterizzati dalla poliuria ovvero una abbondante eliminazione di urine in genere intorno ai 2-8 litri ma che possono raggiungere anche i 16 litri e poco più in un giorno determinando la necessità di urinare ogni 30-60 minuti durante il giorno e la notte.

Le urine, incolori, non sono concentrate e questo si accompagna ad un aumento della osmolalità plasmatica che stimola i centri della sete per cui questi pazienti bevono grossi volumi di liquidi frequentemente e possibilmente freddi. Questa abbondante introduzione di liquidi impedisce in genere che questi individui vadano incontro a disidratazione.

Raramente quando questo meccanismo compensatorio è alterato compare una marcata astenia, disturbi psichici febbre e prostazione.

Bibliografia

- Atweh S.F. e Kuhae M.J. Distribution and physiological significance of opioid receptors in the brain. Brit. Med. Mull. 39: 47, 1983.
- Bergh T., Nillius S.J., et al.: Hyperprolactinaemia in amenorrea-incidence and clinical significance. Acta Endocrinol. 86: 683, 1977.
- Besser G.M. (ed.): The Hypothalamus and pituitary. Clin. Endocrinol. 6: 1, 1977.
- Bisset G.W.: Neurohypophysial hormones. In peptide hormones, J.A. Parson, ed. Baltimore, University Park Press 145, 1976.
- Boyd A.E., Lebovitz H.E., et al.: Stimulation of human Growth hormone secretion by L-dopa. New Engl. J. Med. 283: 1425, 1970.
- Burr I.M., Sizonenko P.C., et al.: Hormonal changes in puberty. Ped. Res. 4: 25, 1970.
- Carter J.N., Tyson J.E., et al.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. N. Engl. J. Med. 299: 847, 1978.
- Cassano C. e Andreani D.: Trattato italiano di endocrinologia. Soc. Ed. Universo. Roma 1977.
- Daughaday W.H.: Hormonal regulation of growth by somatomedin and other tissue growth factors. Clin. Endocrinol. Metab. 6: 117, 1977.
- Daughaday W.H.: Cushing's disease and basophilic microadenomas. New Engl. J. Med. 298: 793, 1978.
- Daughaday W.H.: Extreme gigantism. N. Engl. J. Med. 297: 1267, 1977.
- Engel F.L.: Extra-adrenal actions of adrenocorticothropin. Vitam. Horm. 19: 189, 1961.
- Farese R.V.: Adrenocorticothropin induced changes in the steroidogenic activity of adrenal cell free preparations. Biochemistry. 6: 2052, 1957.
- Forest M.G., De Peretti E., et al.: Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. Clin. Endocrinol. 5: 551, 1976.

Franks S., Nabarro J.D., et al.: Prevalence and presentation of hyperprolactinaemia in patients with "functionless" pituitary tumors. Lancet. 1: 778, 1977.

- Frantz A.G.: Prolactin. N. U. Engl. J. Med. 298: 201, 1978.
- Franz A.G.: Prolactin, growth hormone and human placental lactogen. In peptide hormone, J.A. Parson Ed. Baltimore, University Park Press 199, 1976.
- Frantz A.G. e Rabkin M.T.: Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. 25: 1470, 1965.
- Grahame-Smith D.G., Butcher R.W., et al.: Adenosine 3', 5' monophosphate as the intracellular mediator of the action of adrenocorticotropic hormone in the adrenal cortex. J. Biol. Chem. 242: 5535, 1965.
- Greep R.O. e Astwood E.B. (ed.): The pituitary gland and its neuroendocrine control. In Handbook of Physiology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974.
- Kahana L., Lebovitz H., et al.: Endocrine manifestation of intracranial extrasellar lesions. J. Clin. Endocrinol. 22: 304, 1962.
- Knopf R.F., Conn J.W., et al.:Plasma growth response to intraveous administration of amino acidis. J. Clin. Endocrinol. 25: 1140, 1965.
- Kohler P.O.: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. American Elsevier Publishing Co Inc. N.Y. 1973.
- Li C.H., Barnafi L., et al.: Isolation and amino-acid sequence of beta LPH from sheep pituitary glands. Nature, 208: 1093, 1965.
- Liddle G.W., Island D., et al.: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. Recent Progr. Hormon. Res. 18: 125, 1962.
- Lock W.D., e Schally A.V.: The hypothalamus and pituitary in health and disease. Sprigfiend, III, Charles C. Thomas, 1972.
- Malarkey W.B., Jacobs L.S. et al.: Levodopa suppression of prolactin in nonpuerperal galactorrhea. New Engl. J. Med. 285: 1160, 1971.
- Mancini R.E., Vilar O., et al.: Effect of human urinary FSH and LH on the

- recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients. J. Clin. Endocrinol. 33: 888, 1971.
- Martin L.G., Martul P., et al.: Hypothalamic origin of idiopathic hypopituitarism. Metabolism 21: 143, 1972.
- Martini L. e Ganong W.F. (Eds): Frontiers in Neuroendocrinology. New York, Raven Press. Vol. 5, 1978; Vol. 6 1980; Vol. 7, 1982.
- Martini L. e Besser G.M.: Clinical Neuroendocrinology. New York, Academic Press, 1977.
- Morley J.S.: Chemistry of opioid peptides. Br. Med. Bull. 39: 5, 1983.
- Morley J.E.: The endocrinology of the opiates and opioid peptides. Metabolism. 30: 195, 1981.
- Muggeo M., Bar R.S., et al.: The insulin resistence of acromegaly evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating monocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 17, 1979.
- Odell W.D., Wilber J.F., et al.: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Recent Progr. Horm. Res. 23: 47, 1967.
- Paterson S.J., Robson L.E., et al.: Classification of opioid receptors. Br. Med. Bull. 39: 31, 1983.
- Patrono V.: Endocrinologia per la clinica. Roma. Il pensiero Scientifico Editore, 1972.
- Pearson O.H. e Ray B.S.: Results of hypophysectomy in the treatment of metastatic mammary carcinoma. Cancer, 12: 85, 1959.
- Pecile A., Muller E.E. (Eds): Growth hormone and related peptides. Elsevier North Holland Pub. Co. New York, 1976.
- Pelletier G., Robert F., et al.: Identification of human anterior pituitary cells by immunoelectron microscopy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 534, 1978.
- Post K., Jackson I.M.D., et al. (Eds): Pituitary adenoma. New York, Plenum Publishing Corp., 1980.
- Rimoin D.L. Merimee T.J., et al.: Growth hormone deficiency in man: an isolated recessively inherited defect. Science, 152: 1635, 1966.

Salassa R.M., Kearns T.P., et al.: Pituitary tumors in patients with. Cushing syndrome. J. Clin. Endocrinol. 19: 1523, 1959.

- Schalch D.S.: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. J. Lab. Clin. Med. 69: 256, 1967.
- Schally A.V., Kastin A.J., et al.: Hypothalamic follicle stimulating hormone (FSH) regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. Fertility Sterility. 22: 703, 1971.
- Tronchetti F.: Manuale pratico di endocrinologia. Torino. Edizioni Medico Scientifiche, 1976.
- Topper Y.J.: Multiple hormone interactions in the development of mammary gland in vitro. Rec. Progr. Horm. Res. 26: 287, 1970.
- Turington R.W.: Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. J. Clin. Endocrinol. 34: 159, 1972.
- Turington R.W., Underwood L.E., et al.: Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in man. New Engl. J. Med. 285: 707, 1971.
- Underwoo L.E., Hintz R.L. et al.: Somatomedin, the plasma sulfation factor, is antilipolitic. Clin. Res. 20: 74, 1972.
- Vaitukaitis J.L., Ross G.T., et al.: Gonadotropins and their subunits: basic and clinical studies. Recent Progr. Horm. Res. 32: 289, 1976.
- Van Thiel D.H., Sherins R.J., et al.: Evidence for a specific seminiferous tubular factor affecting follicle-stimulating hormone secretion in man. J. Clin. Invest. 51: 1009, 1972.
- Van Wyk J.J. e Underwood L.E.: The somatomedins and their actions. Biochem. Actions Horm. 5: 101, 1978.
- Williams R.H.: Texbook of endocrinology. Phyladelphia London Toronto, W.B. Saunders Company, 1981. Antilipolitic. Clin. Res. 20: 74, 1972.
- Yen S.C.C. e Tsai C.C.: Acute gonadotropin release induced by exogenous estradiol during the mid-follicular phase of the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. 34: 298, 1972.

Indice

Premessa
Anatomia macroscopica dell'ipofisi
Anatomia microscopica dell'ipofisi
Ormoni ipofisari
Gonadotropine
Ormone tireostimolante
Prolattina
Ormone della crescita
Ormoni corticolipomelanotropi
Adiuretina e ossitocina
Manifestazioni cliniche
Bibliografia
Indice

Caleidoscopio

- 1. Rassu S.: Principi generali di endocrinologia. Gennaio '83
- 2. Rassu S.: L'ipotalamo endocrino. Giugno '83
- 3. Rassu S.: L'ipofisi. Dicembre '83

Caieidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 1, numero 3

EDITORE

Direttore Responsabile

Sergio Rassu Via Pietro Nenni, 6 07100 Sassari Tel.-Fax 079 270464

Tel. mobile 0338 2202502 E-mail: rassu@ssnet.it

 ${\bf Responsabile\ Commerciale}$

Alessandra Pater

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40 16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso); Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA 16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r. Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984 Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa nº 2661 del 2 Settembre 1989

> Finito di stampare: Dicembre 1983 Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da: "L'ECO DELLA STAMPA" Via Compagnoni, 28 - Milano