

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Farmacologia generale e clinica

This is a pre print version of the following article:

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1722976> since 2020-01-14T10:17:26Z

Publisher:

Piccin Nuova Libreria spa

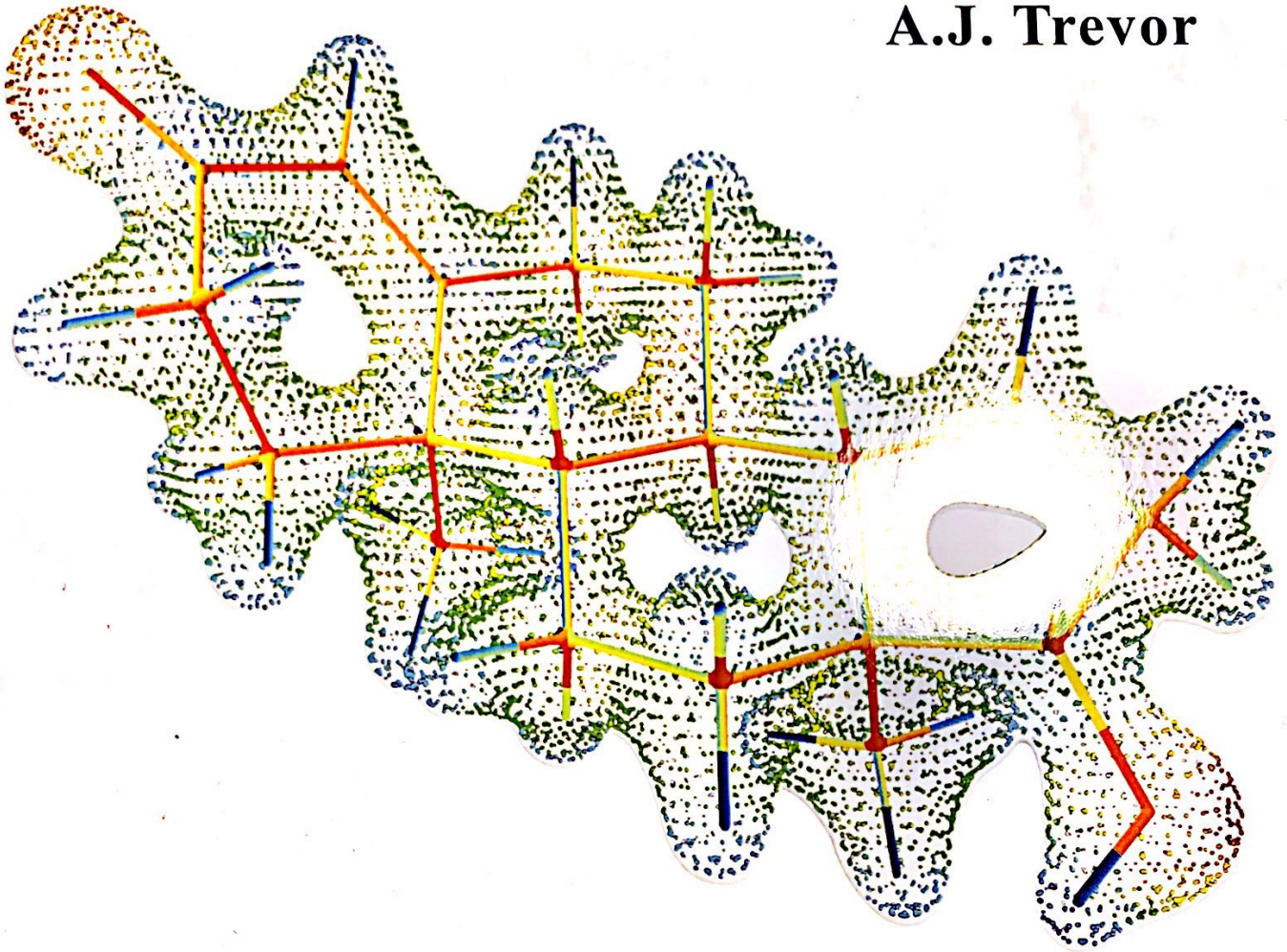
Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

**B.G. Katzung
A.J. Trevor**



Farmacologia generale e clinica

X Edizione italiana a cura
del Prof. Paolo Preziosi

PICCIN

Prof. Giampiero Muccioli

Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino
capp. 37, 38

Prof. Michele Navarra

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche e Ambientali, Università di Messina
cap. 30

Prof. Robert Giovanni Nisticò

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
cap. 29

Prof. Giustino Orlando

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia, Università "G. d'Annunzio" Chieti - Pescara
cap. 63, app. IV, V, VI

Prof. Roberto Padriani

Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova
capp. 3, 11, 13

Prof. Luca Parente

Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia/DIFARMA, Università di Salerno
capp. 36, 39

Prof.ssa Elisabetta Poluzzi

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna
capp. 1, 51

Prof. Eugenio Ragazzi

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmaco, Università di Padova
capp. 14, 15

Dott. Emanuel Raschi

Ricercatore universitario, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna
capp. 1, 51

Dott.ssa Rosaria Santangelo

Ricercatore universitario, Istituto di Microbiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
cap. 49

Prof. Gianni Sava

Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste
capp. 56, 57

Prof. Fabio Tascetta

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia
capp. 34, 35

Prof.ssa Anna Rita Volpe

Associato di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila
cap. 2

I capitoli 12, 23 e 65 e le appendici II e VII sono stati revisionati dal Prof. Paolo Preziosi.

Hanno altresì contribuito a supporto dell'attività di traduzione/revisione:

Dott.ssa Sara Bianchi

Ricercatore universitario, Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa
capp. 41, 42

Dott.ssa Alice Borghini

Scuola di specializzazione in Igiene, Istituto di Sanità Pubblica sez. di Igiene Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
app. I

Dott.ssa Giorgia Citino

UOS Farmacovigilanza, Policlinico Universitario A. Gemelli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
app. III

Dott.ssa Daniela D'Alessandro

UOS Farmacovigilanza, Policlinico Universitario A. Gemelli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
app. III

Dott. Daniele Ignazio La Milia

Scuola di specializzazione in Igiene, Istituto di Sanità Pubblica sez. di Igiene, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
app. I

Dott. Pierantonio Menna

Farmacologo clinico, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma
cap. 54

Dott. Rocco Sciaraffa

Scuola di specializzazione in Igiene, Istituto di Sanità Pubblica, sez. di Igiene, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore in Roma
app. I

Dott.ssa Morena Zusso

Ricercatore universitario, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova
cap. 17

Ormoni ipotalamici ed ipofisari

37

Roger K. Long e Hakan Cakmak

CASO CLINICO

Un bambino di 3 anni [85 cm di altezza, -3 deviazioni standard (DS); 13 kg di peso, all'incirca nel 10° percentile] presenta una bassa statura. L'anamnesi e l'analisi della sua tabella di crescita indicano valori normali di peso e altezza alla nascita, ma una progressiva diminuzione della velocità di crescita, rispetto ai valori standard di riferimento per la sua età, a partire dai 6 mesi. L'esame fisico mostra bassa statura e una lieve obesità. L'esame dell'apparato genitale mette in evidenza la discesa dei testicoli, che però sono di piccole dimensioni, e una lunghezza del pene inferiore di 2 DS. Gli esami di laboratorio

indicano una carenza di ormone della crescita (GH) ed un ritardo nell'età ossea di 18 mesi. Il paziente inizia una terapia sostitutiva con GH umano ricombinante alla dose giornaliera di 40 µg/kg per via sottocutanea. Dopo 1 anno di trattamento la velocità di crescita del bambino è aumentata da 5 cm/anno a 11 cm/anno. Qual è il meccanismo attraverso il quale il GH stimola la crescita nei bambini? Dall'esame fisico del paziente quali altri ormoni sembrano essere carenti? Il supplemento di quale altro ormone è probabilmente necessario somministrare a questo paziente?

Il controllo del metabolismo, della crescita e della riproduzione è mediato dall'azione combinata del sistema nervoso e di quello endocrino situati a livello dell'ipotalamo e della ghiandola ipofisaria. Quest'ultima pesa in media circa 0,6 g, e si trova alla base del cervello, nella sella turcica, fra il chiasma ottico ed i seni cavernosi. L'ipofisi si compone di un lobo anteriore (adenipofisi) e di un lobo posteriore (neuroipofisi) (fig. 37-1). È connessa al sovrastante ipotalamo da un peduncolo formato di fibre neurosecretorie e vasi sanguigni, che raccoglie il sangue refluo dall'ipotalamo e perfonde l'ipofisi anteriore. Il sistema venoso portale trasporta piccoli ormoni regolatori (fig. 37-1, tab. 37-1) dall'ipotalamo all'ipofisi anteriore.

Gli ormoni del lobo posteriore sono sintetizzati nell'ipotalamo e trasportati attraverso le fibre neurosecretorie del peduncolo ipofisario fino al lobo posteriore, da dove vengono liberati in circolo.

Farmaci che mimano o bloccano gli effetti degli ormoni ipotalamici ed ipofisari hanno applicazioni farmacologiche in tre aree principali: (1) come terapia sostitutiva in stati di carenza ormonale; (2) come antagonisti nelle patologie che sono causate da un'eccessiva produzione di ormoni ipofisari, e (3) come mezzo diagnostico per identificare diverse anomalie ipofisarie.

■ ORMONI DELL'IPOFISI ANTERIORE E LORO REGOLATORI IPOTALAMICI

Tutti gli ormoni prodotti dall'ipofisi anteriore eccetto la prolattina (PRL) svolgono un ruolo chiave in sistemi ormonali in cui essi regolano la produzione di ormoni

Tiroide e farmaci antitiroidei

38

Betty J. Dong e Francis S. Greenspan

Caso clinico

Una donna di 33 anni lamenta senso di affaticamento, indolenza, aumento di peso, intolleranza al freddo, pelle secca e debolezza muscolare da circa 2 mesi. Si sente così debole che durante il giorno deve andare a riposarsi più volte per riuscire a portare a termine i suoi impegni. Questa sintomatologia è considerata dalla paziente non usuale, perché era solita sentire sempre caldo e possedere un'energia inesauribile che talora le provocava insonnia; a volte il cuore le batteva così forte che sembrava scoppiarle nel petto. La paziente riferisce anche che presto vorrebbe iniziare una gravidanza. Dall'anamnesi risulta che circa 1 anno prima aveva ricevuto una terapia a base di iodio radioattivo (RAI) dopo un breve ciclo con metimazolo e

propranololo. La paziente era stata sottoposta a RAI a causa della sua scarsa aderenza al trattamento farmacologico; successivamente non si era più presentata alle visite di controllo. All'esame fisico, la pressione sanguigna risulta 130/89 mm di Hg con pulsazioni pari a 50 battiti al minuto. Il peso corporeo è di 61,8 kg, con un incremento ponderale di 4,5 kg nell'ultimo anno. La ghiandola tiroide della paziente non è palpabile ed i riflessi sono rallentati. Gli esami di laboratorio indicano livelli di ormone tireostimolante (TSH) pari a 24,9 $\mu\text{UI/mL}$ e quelli di tiroxina libera pari a 8 pmol/L. Si valuti il trattamento della sua passata condizione di ipertiroidismo. Si identifichino le opzioni terapeutiche disponibili per il controllo della sua attuale situazione tiroidea.

FISIOLOGIA DELLA TIROIDE

La ghiandola tiroide in condizioni normali secreta una quantità di ormoni tiroidei – **triiodotironina (T_3)** e **tetraiodotironina (T_4 , tiroxina)** – sufficiente a mantenere normali crescita, sviluppo, temperatura corporea e bilancio energetico. Questi ormoni contengono, come parte essenziale della molecola, il 59% e il 65% (rispettivamente) di iodio. La calcitonina, il secondo tipo di ormone tiroideo, è importante nella regolazione del metabolismo del calcio ed è descritta nel cap. 42.

Metabolismo dello ioduro

Il fabbisogno quotidiano di $(I^-)^*$ consigliato per un adulto è 150 μg (200 μg durante la gravidanza). Lo ioduro assunto col cibo, con l'acqua o con farmaci è rapidamente assorbito ed entra nel *pool* del liquido extracellulare. La ghiandola tiroide utilizza circa 75 μg al giorno da questo *pool* per la sintesi degli ormoni e il

resto è escreto con le urine. Se l'assunzione di ioduro aumenta, la frazione di iodio che viene captata dalla tiroide diminuisce.

Biosintesi degli ormoni tiroidei

Lo ioduro, una volta captato dalla ghiandola, è sottoposto ad una serie di reazioni enzimatiche che lo convertono nell'ormone tiroideo attivo (fig. 38-1). La prima tappa è il trasporto dello ioduro all'interno della ghiandola tiroidea da parte di una proteina presente a livello della membrana basale delle cellule follicolari, chiamata co-trasportatore sodio/ioduro (*sodium/iodide symporter*, NIS). Questa tappa può essere inibita da anioni quali tiocianato (SCN^-), pertecnetato (TcO_4^-) e perclorato (ClO_4^-). A livello della membrana apicale, un secondo enzima che trasporta I^- , denominato *pendrina*, controlla il flusso di ioduro attraverso la membrana. La *pendrina* si trova anche nella coclea dell'orecchio interno e la sua assenza o carenza (per mutazione del gene PDS o SLC26A4) dà luogo alla sindrome di Pendred, una sindrome ereditaria caratterizzata da sordità e gozzo. A livello della membrana apicale, lo ioduro viene ossidato a iodio da una perossidasi tiroidea (TPO) ed in questa forma si combina rapidamente con i residui tiro-

* In questo capitolo, il termine "iodio" viene utilizzato per riferirsi a tutte le forme dell'elemento; il termine "ioduro" (*iodide*) è invece riferito soltanto alla forma ionica, I^- .