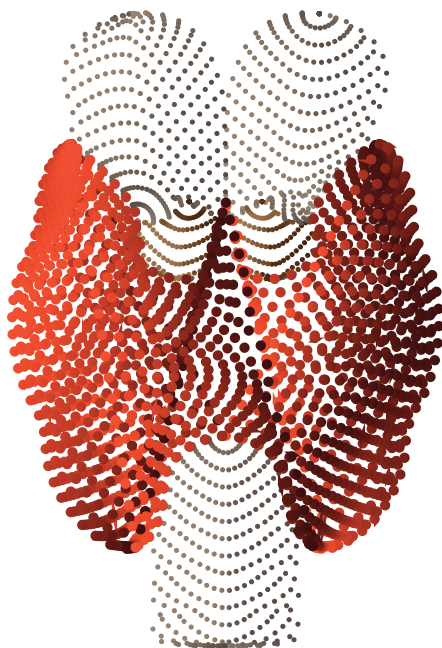

BOLILE IMUNE ALE TIROIDEI

Sub redacția:

Dan Perețianu

Mihaela Stanciu

Aurora Miloș



AI

Autori

Prof. Dr. Manole Cojocaru, profesor laborator clinic, Universitatea „Titu Maiorescu“, Facultatea de Medicină, șef Laborator Clinic Institutul de reumatologie „S. Stoia“, București

Conf. Dr. Maria Cornianu, conferențiar la Catedra de Anatomie-Patologică, Universitatea de Medicină Timișoara

Prof. Aurelian Grigorescu, profesor (pensionar) la Catedra de endocrinologie, Universitatea „Titu Maiorescu“, București

Conf. Dr. Aurora Miloș, conferențiar la Catedra de Endocrinologie, Universitatea de Medicină Timișoara

Dr. Bogdan Oprișan, asistent universitar, Disciplina de Medicină fizică și Biofizică, Facultatea de medicină „Gr. T. Popa“, Iași

Dr. Dan Perețianu, medic endocrinolog la Centrul Medical “Povernei” și Centrul Medical „Sana“, Doctor în Științe Medicale

Conf. Dr. Mihaela Stanciu, conferențiar la Catedra de Endocrinologie, Facultatea de Medicină „V. Păpălian“, Sibiu

Prolog**Unitatea operațională hormon-receptor 1***Dan Perețianu, Aurelian Grigorescu***P.1. Definiție2****P.2. Hormonul.....3****P.3. Calea de transmisie – element important
în generarea funcției hormonale.....3****P.3.1. Calea endocrină4****P.3.1.1. Transciterea.....4****P.3.1.2. Transportul hormonilor în sânge și
alte medii lichide ale organismului5****P.3.2. Calea paracrină5****P.3.3. Calea exocrină6****P.3.4. Calea externă6****P.3.5. O singură funcție, mai multe funcții6****P.4. Subsistemul receptor hormonal – celulă țintă7****P.4.1. Receptorul7****P.4.1.1. Definiție7****P.4.1.2. Distribuția topografică tisulară
a receptorilor.....8****P.4.1.3. Structura morfofuncțională
a receptorului8****P.4.1.4. Funcționalitatea sistemului
receptorial13****P.5. Calea de transmisie postreceptorială. Etapa
postreceptor17****P.5.1. Etapa postreceptorială pentru interacțiunea
hormon-receptor17****P.5.1.1. Sistemul „mesagerilor secundari”17****P.5.1.2. Internalizarea complexului
hormon-receptor17****P.6. Compartimentul de ieșire. Efectorul și efectul
hormonal18****P.6.1. Acțiunea propriu-zisă hormonală18****P.6.2. Reglarea (controlul) receptorului
și al efectului19****P.6.2.1. Autoreglarea19****P.6.2.2. Heteroreglarea20****P.6.2.3. Modulare nespecifică și alte influențe
reglatorii20****P.7. Endocrinopatiile periferice cauzate de patologia
receptorilor20****P.7.1. Reducerea activității sistemului operațional
hormon-receptor.....23****P.7.2. Creșterea activității sistemului operațional
hormon-receptor.....24****P.7.3. Terapia patologiei hormonale de recepție24****P.7.3.1. Competiția hormonală24****P.7.3.2. Ecranarea farmacologică25****P.7.3.3. Blocanți ai receptorilor.....25****P.8. Bibliografie.....25****Mecanisme imune generale. Definiții 27***Dan Perețianu, Manole Cojocaru 27***1.1. Progresul ideilor în imunologie.....28****1.2. Sistemul imunitar – sistem informațional
de integrare a informațiilor de tip antigenic.....29****1.3. Integrare intraorganismică32****1.4. Funcționalitatea sistemului imun.....33****1.4.1. Etapa de intrare sau aferentă (calea aferentă)35****1.4.1.1. Subetapa de evidențiere/pătrundere
a Ag în mediul intern.....35****1.4.1.2. Subetapa de preluare și procesare
a Ag.....35****1.4.1.3. Subetapa de prezentare a informației
antigenice.....37****1.4.2. Etapa centrală, de integrare, de stabilire
a tipului de reactivitate a SI.....37****1.4.2.1. Subetapa de recepționare a informației
antigenice transmise de la APC la celulele
reglatoare37****1.4.2.2. Activitatea limfocitară postlegare
a complexului Ag-MHC de către TCR37****1.4.2.3. Subetapa de creștere și proliferare
a clonei activate specific de către Ag38****1.4.2.4. Subetapa de activitate propriu-zisă39****1.4.3. Etapa de ieșire sau eferentă.....39****1.4.3.1. Etapa specifică.....39****1.4.3.2. Subetapa nespecifică40**

1.5. Mecanisme de reglare în funcționalitatea sistemului imunitar	40
1.6. Dualisme în sistemul imunitar	42
1.6.1. Imunitatea specifică vs. nespecifică	42
1.6.2. Problema specificitate vs nespecificitate	43
1.6.3. SI – sistem de apărare și sistem de menținere a homeostaziei mediului intern	45
1.6.4. Reactivitate antinonself vs. antiself	45
1.6.5. Toleranța „centrală” vs. toleranța „periferică”	47
1.6.6. Markerii vs. funcție	48
1.6.7. Răspunsul imun mediat umoral vs. răspunsul imun mediat celular	48
1.6.8. Organele limfoide primare vs secundare	49
1.7. Circuite feedback reglatorii imunoneuroendocrine	49
1.8. Corelații structurale SI – SE	51
1.8.1. Asemănări și conexiuni funcțional-structurale între SI și SE	52
1.8.2. Asemănările anumitor aspecte ale activității SE cu procesele de reglare imună secvențială	53
1.8.3. Interrelații imunoendocrine în domeniul patologiei și fiziopatologiei	54
1.8.3.1. Aspecte corelative imunoendocrine legate de inflamație	54
1.9. Definirea bolii imune	54
1.9.1. Boala imună = boală informațională	54
1.9.2. Conceptul „o relație epitop-idiotip, un mecanism imun, o boală imună”	54
1.9.3. Sinonimia imunitate-autoimunitate	55
1.9.4. Sensibilizare vs hipersensibilizare	56
1.10. Bibliografie	58

Tiroidita Hashimoto – tiroidita prin anticorpi antitiroperoxidază 59

Dan Perețianu, Aurora Miloș, Mihaela Stanciu

2.1. Definiție	60
2.2. Patogenie	60
2.2.1. Reacția imună antigen (tiroperoxidaza) – anticorp (ATPO)	61
2.2.1.1. Antigene	61
2.2.1.2. Anticorpii	63
2.2.1.3. Reacția imună	64
2.2.2. Limfokine și citokine	67
2.2.3. Transmitere genetică și congenitală	67
2.2.3.1. Studii pe gemeni	68
2.2.3.2. Studii pe rude cu boli imune tiroidiene	68
2.2.3.3. Rolul sistemului MHC	68

2.2.3.4. Alți markeri	69
2.2.3.5. Microhimerismul tiroidian	69
2.2.4. Tiroidita experimentală	69
2.2.4.1. Prin inducție cu iod	69
2.2.4.2. Animale cu tiroidită indusă genetic	69
2.2.5. Iradierea cu iod radioactiv	69
2.2.6. Hiperplazia celulelor C tiroidiene	70
2.2.7. Alte intervenții imune	70
2.2.8. Factori favorizanți endocrini	70
2.3. Diagnostic	70
2.3.1. Anticorpii	71
2.3.1.1. ATPO	71
2.3.1.2. ATG	76
2.3.1.3. TRAB	78
2.3.2 Pattern-uri ecografice	78
2.3.2.1. Descriere	78
2.3.2.2. Corelație pattern ecografic – nivel ATPO	81
2.3.2.3. Analiza de specificitate, sensibilitate, valoare predictivă pozitivă și acuratețe a pattern-urilor ecografice tiroidiene pentru tiroidita Hashimoto	83
2.3.2.4. Corelație între pattern-urile ecografice și funcția tiroidiană	84
2.3.2.5. Particularități clinico-biologice	84
2.3.2.6. Motive pentru introducerea „pattern-ului 0”	88
2.3.3. Diagnostic morfopatologic/ anatomopatologic	88
2.3.3.1. Cadru analizei	88
2.3.3.2. Aspecte citologice (<i>Aurora Miloș, Maria Cornianu</i>)	89
2.4. Forme clinico-biologice	90
2.4.1. Din punct de vedere al funcției	90
2.4.1.1. Hipotiroidism vs eutiroidism	90
2.4.1.2. Hipertiroidismul din tiroidita Hashimoto izolată	91
2.4.2. Tiromegalie vs tiromicrie	92
2.4.3. Manifestări clinice nonhipotiroidiene puse pe seama bolii imune și a ATPO	93
2.4.3.1. Encefalopatia Hashimoto	93
2.4.4. Asocieri imune	93
2.4.4.1. Asocieri cu hiper-TAG-emia	94
2.4.4.2. Asocierea cu boala Graves-Basedow	94
2.4.4.3. Asocierea tiroiditei cu dermatita alergică	99
2.4.4.4. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu vitiligo	100
2.4.4.5. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu alergii la medicamente	101
2.4.4.6. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu rinită alergică	101

2.4.4.7. Ovarita imună, menopauza precoce și tiroidita Hashimoto	101
2.4.4.8. Diabetul zaharat de tip 1 și tiroidita Hashimoto	102
2.4.4.9. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu anemia pernicioasă Biermer	102
2.4.4.10. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu lupusul eritematos sistemic și alte vasculite.....	102
2.4.4.11. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu enterita imună.....	104
2.4.4.12. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu astmul bronșic	104
2.4.4.13. Asocierea tiroidita Hashimoto – poliartrită reumatoidă.....	105
2.4.4.14. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu alopecia areata	105
2.4.4.15. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu zona zoster repetitivă	107
2.4.4.16. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu boli proliferative hematologice, inclusiv limfoame	107
2.4.4.17. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu trombofilia și deficitul de proteină S... ..	107
2.4.4.18. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu otoscleroza	108
2.4.4.19. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu hepatita autoimună.....	108
2.4.4.20. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu scleroza multiplă.....	108
2.4.4.21. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu insuficiența corticosuprarenală.....	108
2.4.4.22. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu psoriazis.....	109
2.4.4.23. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu hipofizita imună	109
2.4.4.24. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu spondilita anchilozantă.....	110
2.4.4.25. Alte boli imune asociate cu tiroidita.....	110
2.4.4.26. O singură boală asociată vs multiple asociații	110
2.4.5. Asocierea tiroidită-cancer tiroidian.....	112
2.4.6. Tiroidita, infertilitatea, sarcina și nașterea (postpartum).....	112
2.4.6.1. Sarcina	112
2.4.6.2. Infertilitatea.....	113
2.4.6.3. Tiroidita postpartum	114
2.4.7. Depresia și tiroidita Hashimoto	114
2.4.8. Rolul amiodaronului în tiroidită	114
2.4.9. Din punct de vedere al vârstei de debut	115
2.4.9.1. Tiroidita în copilărie	115

2.4.9.2. Tiroidita cu hipotiroidism la vîrstnici	115
2.4.10. Asocierea tiroiditei Hashimoto cu cancerul de sîn	116
2.5. Evoluție	116
2.5.1. Evoluția funcției hormonale.....	116
2.5.1.1. Evoluția pacienților cu hipotiroidism ..	116
2.5.1.2. Evoluția pacienților cu eutiroidism	117
2.5.1.3. Evoluția pacienților cu hipertiroidism	119
2.5.2. Evoluția anticorpilor.....	121
2.5.2.1. Evoluția ATPO	121
2.5.2.1.1. <i>Pattern</i> -uri evolutive	121
2.5.2.2. Evoluția ATG din tiroidita cu hiper-ATPO-emie	125
2.5.2.3. Evoluția TRAB din tiroidita Hashimoto asociată cu boala Graves-Basedow	125
2.5.3. Evoluția leziunii imune spre cancer tiroidian	125
2.5.4. Evoluția pattern-urilor ecografice	126
2.6. Tratament	127
2.6.1. Tratamentul sindromal	127
2.6.2. Tratamentul tiromegaliei.....	127
2.6.3. Tratament patogenetic	128
2.6.3.1. Seleniul	128
2.6.3.2. Imunoglobuline intravenoase și plasmafereza	128
2.6.3.3. Eliminarea antigenului	128
2.6.3.4. Interceptarea antigenului	128
2.6.3.5. Statine.....	129
2.6.3.6. Oprirea fumatului	129
2.6.3.7. Alte substanțe considerate ca stimulînd imunitatea sau care adecvează răspunsul imun	129
2.6.3.8. Corticoizii și magneziul	129
2.6.3.9. Agenți blocați de costimulatori	129
2.7. Bibliografie.....	130

Tiroidita prin anticorpi antitiroglobulină. Tiroidita fără ATPO, dar cu ATG 139

Dan Perețianu, Mihaela Stanciu

3.1. Definiție	140
3.2. Patogenie	140
3.2.1. Antigenul	140
3.2.2. Anticorpul.....	140
3.2.3. Reacția antigen-anticorp.....	140
3.2.4. Tiroidita imună indusă experimental (EAT)..	140
3.2.5. Factori genetici	141
3.2.6. Factori declanșatori.....	141

3.3. Diagnostic	141
3.3.1. Anticorpii	141
3.3.1.1. Histograma nivelurilor ATG.....	141
3.3.1.2. Corelații nivel ATG-funcție tiroidiană.....	141
3.3.2. <i>Pattern</i> -uri ecografice	143
3.3.2.1. Comparatie cu tiroidita Hahsimoto	143
3.3.2.2. Corelație pattern ecografic-nivel ATG..	144
3.3.2.3. Analiza de specificitate, sensibilitate, valoare predictivă pozitivă și acuratețe a <i>pattern</i> -urilor ecografice tiroidiene în tiroidita cu ATG.....	144
3.3.2.4. Corelație pattern ecografic-funcție tiroidiană.....	146
3.4. Forme clinice	146
3.4.1. Din punct de vedere al funcției	146
3.4.2. Tiromegalie vs. tiromicrie.....	146
3.4.3. Relația dintre ATG și cancerul tiroidian	146
3.4.4. Asocieri imune.....	147
3.4.4.1. Asocierea cu boala Graves-Basedow.....	147
3.4.4.2. Alte asocieri imune.....	147
3.4.5. Asocierea cu cancerul de sîn	148
3.4.6. Infertilitatea, sarcina și nașterea (postpartum).....	148
3.4.7. Relația T-ATG – amiodaron	148
3.5. Evoluție	148
3.5.1. Evoluția funcției hormonale.....	148
3.5.1.1. Evoluția pacienților cu hipotiroidism	148
3.5.1.2. Evoluția pacienților cu eutiroidism	149
3.5.1.2. Evoluția pacienților cu hipertiroidism.....	149
3.5.2. Evoluția anticorpilor ATG.....	149
3.5.3. Evoluția leziunii imune spre cancer tiroidian	149
3.5.4. Evoluția <i>pattern</i> -urilor ecografice	149
3.6. Tratament	150
3.6.1. Terapie imună	150
3.7. Bibliografie	150

Tiroidita Riedel 153

Dan Perețianu, Mihaela Stanciu, Manole Cojocaru

4.1. Definiție	154
4.2. Elemente de patogenie	154
4.2.1. Antigenul declanșator.....	154
4.2.2. Anticorpii	155
4.2.3. Alte elemente imune implicate.....	155
4.3. Elemente de diagnostic morfopatologic	156
4.4. Forme clinico-biologice	156
4.4.1. Asocieri cu alte boli imune	156

4.5. Evoluție	157
4.6. Tratament patogenetic	157
4.6.1. Glucocorticoizii.....	157
4.6.2. Tamoxifen	157
4.7. Bibliografie	157

Boala Graves-Basedow 159

Dan Perețianu, Mihaela Stanciu, Aurora Miloș

5.1. Definiție	160
5.2. Patogenie	160
5.2.1. Reacția imună antigen-anticorp	160
5.2.1.1. Antigene	160
5.2.1.2. Anticorpii. Funcții ale anticorpilor	161
5.2.1.3. Reacția imună	163
5.2.2. Limfokine și citokine	163
5.2.3. Transmitere genetică și congenitală	163
5.2.3.1. Sistemul genelor MHC și alți markeri..	164
5.2.3.2. Sistemul genelor CCR6	164
5.2.3.3. Studii pe gemeni	164
5.2.3.4. Microhimerismul tiroidian	165
5.2.4. Boala Graves experimentală (EAGD)	165
5.2.5. Alte mecanisme imune neidentificate.....	165
5.2.5.1. Boala Graves-Basedow de transplant..	165
5.2.5.2. Boala Graves-Basedow generată microbial	165
5.2.5.3. Somatostatina.....	166
5.2.6. Iradierea	166
5.2.6.1. Iodul radioactiv.....	166
5.2.6.2. Iradierea regiunii cervicale	166
5.2.7. Hiperplazia reactivă a celulelor C.....	166
5.2.8. Factori favorizanți endocrini.....	166
5.3. Diagnostic	166
5.3.1. Diagnostic pozitiv	167
5.3.1.1. Anticorpii.....	167
5.3.1.2. <i>Pattern</i> uri ecografice.....	169
5.3.1.3. Funcția tiroidiană	173
5.3.2. Diagnostic diferențial	173
5.3.2.1. Definirea hipertiroidismului.....	173
5.3.2.2. Clasificarea etiopatogenică a hipertiroidismului	174
5.3.2.3. Diagnostic diferențial paraclinic	175
5.3.3. Diagnostic morfologic/anatomopatologic (Aurora Miloș, Marioara Cornianu)	179
5.3.4. Hipertiroidism posibil imun de alte cauze (decît TRAB)	180
5.3.4.1. Hipertiroidism tranzitoriu postboală Hodgkin.....	180
5.3.4.2. Hipertiroidism tranzitoriu indus de L-asparaginază	180

5.3.4.3. Hipertiroidismul indus prin sorafenib (nexavarR)	180	5.4.6.12. Asocierea diabet zaharat de tip 1-boală Graves-Basedow	200
5.3.4.4. Hipertiroidismul prin mutația genei receptorului TSH	180	5.4.6.13. Asocierea bolii Graves-Basedow cu bolile imune intestinale	200
5.3.4.5. Tumoră testiculară cu celule germinale.....	180	5.4.6.14. Alte asocieri imune în boala Graves-Basedow	200
5.3.4.6. Hipertiroidismul indus de interferon	180	5.4.7. Forme de boală dependente de tipul de anticorpi și cluster imun	201
5.3.4.7. Hipertiroidism prin alemtuzumab (Campath-1HR)	180	5.4.8. Boala Graves-Basedow, hipertiroidismul și sarcina.....	202
5.3.4.8. Posttransplant	181	5.4.8.1. Boala Graves Basedow în sarcină.....	202
5.3.4.9. Terapia retrovirală în AIDS	181	5.4.8.2. Hipertiroidismul postpartum.....	204
5.4. Forme clinico-biologice	181	5.4.9. Boala Graves-Basedow neonatală.....	205
5.4.1. Din punct de vedere al funcției: hipertiroidism vs. eutiroidism vs. hipotiroidism	181	5.4.10. Rolul amiodaronului în boala Graves-Basedow	205
5.4.2. Semiologie.....	182	5.4.11. Asocierea boală Graves-Basedow-cancer de sîn	206
5.4.2.1. Hipertiroidismul clinic manifest	182	5.5. Evoluție	206
5.4.2.2. Hipertiroidismul subclinic	188	5.5.1. Evoluția funcției tiroidiene.....	206
5.4.2.3. Diagnosticul clinic pozitiv al hipertiroidismului.....	188	5.5.1.1. Remisiuni și recăderi.....	208
5.4.3. Tiromegalie vs. tiromicrie	189	5.5.1.2. Evoluție spontană spre hipotiroidism..	208
5.4.4. Din punct de vedere al vârstei de debut	190	5.5.1.2. Evoluție ondulatorie.....	209
5.4.4.1. În copilărie.....	190	5.5.1.3. Evoluție spre vindecare.....	210
5.4.4.2. La vîrstnici	190	5.5.2. Evoluție spre cancer tiroidian	210
5.4.5. Manifestări clinice nonhipertiroidiene puse pe seama TRAB.....	190	5.5.3. Evoluția <i>pattern</i> -urilor tiroidiene	210
5.4.5.1. Oftalmopatia.....	190	5.5.4. Evoluții particulare.....	210
5.4.5.2. Dermopatia.....	190	5.6. Tratament	211
5.4.6. Asocieri imune.....	192	5.6.1. Tratamentul sindromal	212
5.4.6.1. Boala Graves asociată cu tiroidita Hashimoto	193	5.6.1.1. Antitiroidiene de sinteză	212
5.4.6.2. Asocierea boală Graves-Basedow-vitiligo	194	5.6.1.2. Distrugerea țesutului tiroidian	215
5.4.6.3. Asocierea bolii Graves-Basedow cu alergii medicamentoase	196	5.6.2. Tratament patogenetic	220
5.4.6.4. Dermatita alergică și urticaria cronică	196	5.6.2.1. Mijloace imunomodulatoare nonantigen- specifice (nespecifice)	220
5.4.6.5. Asocierea bolii Graves-Basedow cu hepatita cronică (autoimună?)	197	5.6.2.2. Mijloace antigen-specifice	221
5.4.6.6. Asocierea bolii Graves-Basedow cu alopecia areata	197	5.6.3. Terapia simptomatică	222
5.4.6.7. Asocierea lupus eritematos sistemic-boală Graves-Basedow	197	5.7. Bibliografie	223
5.4.6.8. Asocierea bolii Graves-Basedow cu astmul bronic	199	Oftalmopatia imună asociată bolilor tiroidiene imune	231
5.4.6.9. Boala Graves-Basedow asociată cu psoriazis	199	<i>Dan Pereșianu, Mihaela Stanciu, Manole Cojocaru</i>	
5.4.6.10. Boala Graves-Basedow asociată cu anemia pernicioasă Biermer	200	6.1. Definiție	232
5.4.6.11. Asocierea ovarită imună-boală Graves-Basedow	200	6.2. Patogenie	232
		6.2.1. Antigenul	232
		6.2.2. Anticorpi	232
		6.2.2.1. TSI și TBII vs. TRAB	232
		6.2.2.2. Anticorpii antitiroglobulină.....	232
		6.2.2.3. Anticorpi antimușchi ocular	232
		6.2.2.4. Alți anticorpi	234

6.2.3. Reacția imună	234
6.2.3.1. Limfocite.....	234
6.2.3.2. Limfokine și citokine.....	234
6.2.3.3. CTL-4.....	235
6.2.3.4. Proteina de șoc caloric	235
6.2.3.5. Sistemul major de histocompatibilitate (MHC).....	235
6.2.3.6. Radicalii liberi derivați din oxigen.....	235
6.2.4. Alți factori patogenici	236
6.2.4.1. EPS și alte glicoproteine cu lanț alfa-TSH-like.....	236
6.2.4.2. IGF-1.....	236
6.2.4.3. Mucopolizaharidele (MPZ)	237
6.2.4.4. Tiroglobulina	237
6.2.4.5. Circulația limfatică	237
6.2.4.6. Fibroblaștii oculari.....	237
6.3. Diagnostic	238
6.3.1. Diagnostic pozitiv	238
6.3.2. Diagnostic diferențial	238
6.4. Forme clinice	239
6.4.1. Concomitența cu boala tiroidiană	239
6.4.2. Forme neobișnuite de debut	240
6.4.3. Clasificarea gravității afectării oculare	241
6.4.4. Asocieri imune complexe.....	242
6.5. Evoluție	242
6.5.1. Tipuri evolutive	242
6.5.2. Factori favorizanți pentru evoluția negativă..	243
6.5.2.1. Fumatul	243
6.5.2.2. Alți factori	243
6.6. Tratament	243
6.6.1. Principii terapeutice	243
6.6.2. Mijloace terapeutice etiopatogenice.....	243
6.6.2.1. Corticoizii.....	243
6.6.2.2. Stimulatoare sau substanțe ce produc „adekvarea” rețelei imune.....	245
6.6.2.3. Plasmafereza.....	246
6.6.2.4. Radioterapia orbitei	246
6.6.2.5. Ciclosporina (SandimunR)	246
6.6.2.6. Antineoplazice	247
6.6.2.7. Derivații de superoxid-dismutază (SOD) și catalază (CAT)	247
6.6.2.8. Tratamentul cu anticorpi monoclonali	247
6.6.2.9. Structuri și substanțe cu potențial clinic.....	248
6.6.2.10. Excluderea tiroidei	248
6.6.2.11. Somatostatina	249
6.6.3. Înlăturarea factorilor favorizanți. Fumatul ..	249
6.6.4. Terapii simptomatice	249
6.7. Bibliografie	249

Mixedemul „idiopatic”

253

Mihaela Stanciu, Dan Perețianu

7.1. Definiție	254
7.2. Patogenie	254
7.2.1. Antigenul	254
7.2.2. Anticorpii	254
7.2.2.1. Problema nivelurilor scăzute de ATPO și ATG în mixedemul idiopatic	254
7.2.3. Reacția imună	254
7.2.4. Transmitere genetică, congenitală și în familie	254
7.3. Diagnostic	255
7.3.1. Diagnosticul diferențial al hipotiroidismului.....	255
7.4. Forme clinice	255
7.4.1. Din punct de vedere al funcției tiroidiene. Hipotiroidismul „comun”	255
7.4.1.2. Semiologia hipotiroidismului	255
7.4.2. Coma hipotiroidiană	266
7.4.3. Hipotiroidismul subclinic	266
7.4.3.1. Teste de laborator.....	266
7.4.4. <i>Pattern</i> -uri ecografice	268
7.4.4.1. Prevalență	268
7.4.4.2. Analiza de specificitate, sensibilitate și valoare predictivă pozitivă	268
7.4.5. Asocieri imune.....	269
7.4.6. Hipotiroidismul, infertilitatea și sarcina	269
7.4.7. Asocierea mixedem idiopatic-amiodaron	270
7.5. Evoluție	270
7.6. Tratament	270
7.6.1. Tratamentul hipotiroidismului.....	270
7.6.1.1. Tratamentul hipotiroidismului „comun”	270
7.6.1.2. Tratamentul în situații „necomune” ...	273
7.7. Bibliografie	275

Aspecte imune în nodularizarea tiroidei 279

Dan Perețianu, Bogdan Oprișan, Mihaela Stanciu

8.1. Etiopatogenia nodulilor tiroidieni	280
8.1.1. Aspecte imunoinflamatoare în patogenia nodulilor tiroidieni.....	280
8.2. Noduli tiroidieni în bolile imune „clasice” ale tiroidei	281
8.2.1. Prevalența nodularității în tiroidită	281
8.2.2. Caracteristici ecografice ale nodulilor din bolile imune tiroidiene	281
8.3. Mecanisme imune generatoare de noduli tiroidieni	282

8.4. Efecte ale luminii asupra leziunilor nodulare ale tiroidei	282
8.4.1. Efecte proimune ale PILER.....	282
8.4.2. Lumina PILER în tratarea nodulilor tiroidieni	283
8.4.3. Alte efecte ale luminii asupra unor reacții inflamatoare intratiroidiene.....	287
8.4.3.1. Inflamația cu calcificare intratiroidiană = proces de vindecare (?).....	287
8.4.3.2. Granulomul de fir posttiroidectomie ..	287
8.5. Leziuni tiroidiene nodulare cauzate de boli imune sistemice sau localizate	287
8.5.1. Sarcoidoza	287
8.5.2. Limfoame tiroidiene	287
8.5.3. Histiocitomul fibros malign	288
8.5.4. Timus ectopic în nodul tiroidian.....	288
8.6. Aspecte imune în cancerul tiroidian	288
8.6.1. Patogenie	288
8.6.1.2. Scăderea capacității de supraveghere imună.....	289
8.6.1.3. Citokine	290
8.6.1.4. Expunerea la radiații ionizante	290
8.6.2. Relația cancer tiroidian-tiroidită	290
8.6.2.1. Relația cu tiroidita Hashimoto (tiroidita cu ATPO)	290
8.6.2.2. Expresii genice comune prezente în cancerul tiroidian și tiroidită.....	291
8.6.2.3. Relația cancer tiroidian-anticorpi antitiroglobulină	291
8.6.2.4. Receptorii somatostatini în tiroidită și cancer tiroidian	291
8.6.2.5. Apoptoza celulelor tiroidiene.....	291
8.6.3. Relația cancer tiroidian-boala Hodgkin și limfoame nonhodgkiniene.....	292
8.7. Bibliografie.....	292

Epilog. Conceptul „un mecanism imun tiroidian specific-o boală tiroidiană specifică”. Pledoarie pentru adoptarea unei noi nomenclaturi pentru bolile imune tiroidiene **295**

Dan Pereșianu

E.1. Premise.....	296
E.2. Exemple de boli imune care au „evoluat”	297
E.2.1. Poliartrita reumatoidă.....	297
E.2.2. Boala Sharp.....	298
E.2.3. Lupusul eritematos sistemic.....	298
E.2.4. Colagenozele minore devenite bolile imune IgG4-dependente	298
E.2.5. Psoriazisul	298
E.2.6. Vasculitele	299
E.3. Concluzie	299
E.4. Bibliografie	300

Addenda. Probleme de terminologie în endocrinologie și medicină **301**

Dan Pereșianu

1. Glande.....	302
2. Hormoni	302
3. Sindroame.....	302
4. Boli	303
5. Abrevieri	304
6. Raportarea concentrațiilor.....	304
7. Per os sau per orem (?)	305
8. Încheiere	305
9. Bibliografie.....	305

Prolog

Unitatea operațională hormon-receptor

Dan Perețianu, Aurelian Grigorescu

P.1.	Definiție	2
P.2.	Hormonul	3
P.3.	Calea de transmisie – element important în generarea funcției hormonale	3
P.4.	Subsistemul receptor hormonal – celulă țintă	7
P.5.	Calea de transmisie postreceptorială. Etapa postreceptor	17
P.6.	Compartimentul de ieșire. Efectorul și efectul hormonal	18
P.7.	Endocrinopatiile periferice cauzate de patologia receptorilor	20
P.8.	Bibliografie	25

Glandele endocrine, prin celulele lor, sintetizează hormoni care, eliberați în curentul sanguin sau în spațiul intercelular, transmit un mesaj către sistemul de funcționare al unor celule considerate **receptoare** [Grigorescu, 1992].

Întreg ansamblul format din glande (celule) endocrine, hormoni, canale de transport al hormonilor și celule influențate de hormoni, în interrelație, alcătuiește sistemul endocrin (SE).

SE, format din multiple subsisteme, face parte dintr-un sistem superior, reprezentat de sistemul **organism**.

SE constituie astfel o cale majoră de comunicare între celulele diferitelor regiuni ale organismului, având un rol integrator primordial. Se poate considera SE ca un sistem antientropic și de diversificare a organismelor în măsura în care acest sistem are capacități integratoare în organism folosind informația de tip biostructural (din care fac parte și hormonii) [Perețianu, 1994].

Acest tip de sistem este cibernetic, astfel că mecanismul funcționării SE este de tip **biocibernetic**. Sistemul este deschis, astfel că diferiți factori perturbatori din afară sistemului îl pot influența.

Elementul structural de bază al SE este reprezentat de două tipuri de celule specializate (diferențiate):

1. celula endocrină, producătoare (secretoare) a unei substanțe chimice cu rol de mesager, purtătoare a unei informații numite hormon.

Celula secretoare este, în același timp, un tip de celulă care poate, eventual, depozita și elibera hormonul. Asociate celei secretoare sînt dispozitivele semnalizatoare, care reglează magnitudinea, durata eliberării hormonului și a biosintezei lui în raport cu diferiți factori dependenți.

2. celula țintă, care conține un receptor specific, primește informația purtată de hormon și răspunde printr-un anumit efect.

Receptorul este o macromoleculă specializată, avînd locuri (situri) cu stereospecificitate pentru hormon. El este situat pe membrana celulară, în citoplasmă sau în nucleul celulelor țintă. El captează, concentrează, leagă reversibil sau ireversibil hormonul și transmite mesajul hormonal la sistemul de reglare celular, producînd un efect programat.

Elementul de funcționalitate de bază al SE este reprezentat de **unitatea indestructibilă operațională** dintre hormon și receptor. Această noțiune semnifică următoarele:

1. hormonul constituie un semnal care determină celula țintă să moduleze o anumită activitate intrinsecă, programul răspunsului la hormonul specific fiind deja constituit în această celulă, printr-un proces genetic de diferențiere; hormonul nu produce nimic nou în celulă, ci numai activează sau inhibă un mecanism preexistent;

2. valoarea utilă a informației deținute de hormon depinde de receptor care poate rămîne indiferent sau poate reacționa după cum o cere programul său de comportament. Rolul receptorului este, deci, de a distinge un semnal particular din multitudinea semnalelor hormonilor și a altor molecule care ajung la celulă, de a prelucra acest semnal

și de a-l transmite pentru a se realiza un răspuns celular corespunzător.

Încadrarea celor două elemente fundamentale ale structurii funcționale ale SE într-un sistem informațional face mai facilă analiza evoluției acestora atît în filogenie (endocrinologie comparată), cît și în ontogenie. Această viziune creează un cadru mai adecvat pentru a înțelege procesul de sinteză înregistrat în anii din urmă, în atribuirea unui caracter antientropic și de diversificare a sistemelor ce controlează informația în organism – sistemele endocrin, imun și nervos. Suprapunerea de obiective pentru cele trei sisteme a generat formarea de discipline de graniță, precum imunendocrinologia, neuroendocrinologia și imunoneuroendocrinologia.

Definirea hormonilor ca molecule ce transferă informație de la o celulă la alta a avut următoarele efecte evidente:

- extinderea înțelesului noțiunii de „hormon“;
- sistarea discuției asupra diferenței dintre neurohormoni și neurotransmițători, accentuînd similitudinile în dauna diferențelor dintre sistemul nervos și SE;
- limitarea discuțiilor privind modul de transmisie a hormonului în organism;
- delimitarea noțiunii de hormon de cea de „vitamine“ și de alți agenți bioactivi care funcționează primar în metabolismul celular, de exemplu, glucoza sau acizii grași liberi.

Aceste fapte au determinat ca:

- celulele endocrine grupate care formează glande endocrine, în accepțiunea tradițională, să nu mai fie considerate singurele celule cu secreție internă (endocrină); există celule dispersate în intestin, în creier ș.a., care formează sistemul endocrin „difuz“;
- calea de transmisie a informației sau comunicarea intercelulară să nu fie strict clasic endocrină, adică să nu fie strict sanguină și la distanță; astfel, se pot considera drept căi de transmisie hormonală căile paracrine, în care hormonul eliberat interstițial afectează funcția celulelor învecinate. Alteori, hormonul este transportat prin alte lichide la distanță: lichidul spermatic din tubii seminiferi și epididim, lichidul cerebrospinal.

Căile de comunicare autocrine și paracrine sînt foarte vechi filogenetic. Înaintea dezvoltării circulației sanguine și limfatice, transmisia autocrină și paracrină au realizat structurarea cibernetică internă, prin care organismele primitive și-au reglat funcțiile.

Se poate admite, deci, că SE poate fi definit ca **ansamblul relațiilor operaționale** ce există între informația de intrare, reprezentată de o substanță numită hormon, generată de un sistem celular, și o grupare funcțională receptor-procesor-efector care generează informația de ieșire.

Astfel, SE este structurat din două subsisteme legate funcțional-operațional intrinsec:

1. subsistemul celulă endocrină-hormon;
2. subsistemul receptor hormonal-celulă țintă.

Un mod restrîns de a considera SE ar putea fi reprezentat de acceptarea în cadrul SE a celei producătoare de hormon, a căilor de transmisie și a relației receptor-hormon. În acest context, evenimentele postreceptor ale unei celule

țintă, care sînt programate genetic și sînt independente de existența complexului hormon-receptor, nu aparțin SE.

SE este compus din subsisteme funcționale, descrise ca **axe endocrine**, precum axa hipotalamo-hipofizo-gonado-genitală, axa hipotalamo-hipofizo-somatomedinică, axa entero-pancreatică ș.a.

Capacitatea unei celule secretoare de a sintetiza (secreta) un hormon și capacitatea alteia de a răspunde la acest hormon presupune codificarea unor arii diferite de acid dezoxiribonucleic (DNA¹; ADN): unele pentru sinteza și eliberarea hormonului și altele pentru sinteza receptorului și procesarea informației hormonale. Dacă se admite acest fapt, atunci se poate considera sistemul genetic nuclear ca fiind elementul central de procesare a unui mesaj hormonal, ce trece prin intrare-receptor și ajunge la ieșire-efector.

În acest fel, răspunsul celulelor țintă este dependent nu numai de variațiile concentrației plasmatice sau interstițiale ale hormonului, ci și de modificările cantitative și calitative ale receptorului.

SE, prin hormonii sintetizați și eliberați, controlează o multitudine de funcții ale organismului, incluzînd creșterea, dezvoltarea și funcția sexuală (fertilitatea), metabolismul intermediar, balanța hidroelectrolitică etc. Cele mai multe procese sînt direct sau indirect interdependente. O tulburare sau o variație de secreție sau receptare într-un sector (axă endocrină) este adesea reflectată în disfuncția (variația) altor sectoare (axe endocrine).

P.2. Hormonul

Hormonul este un termen operațional. În schimb, clasificarea hormonilor se face după criteriul structurii chimice (tabelul P.1).

Sinteza hormonului se află sub un control extrem de complex, care derivă de fapt din observațiile clinice care au propus diverse modele experimentale. Mulți hormoni sînt sintetizați în relație cu alți hormoni, în diferite „axe” hormonale. Alți hormoni sînt sintetizați prin stimularea generată de diferiți compuși biochimici interni.

De exemplu, sinteza parathormonului este dependentă de nivelul calcemiei. Sinteza insulinei și a glucagonului este dependentă de nivelul glicemiei și al aminoacizilor. Sinteza cortizolului este dependentă de nivelul natriemiei.

Lipsa de răspuns la astfel de stimuli poate genera boli, considerate ca boli endocrine sau de deficit hormonal. De exemplu, a fost descrisă lipsa de răspuns a celulei beta insulare pancreatice la glucoză, cu exprimarea clinică a diabetului zaharat neonatal, prin blocarea genetică a canalelor de potasiu ale celulei producătoare, ca sindrom DEND (dezvoltare întîrziată, epilepsie, neuropatie, diabet) (fig. P.1).

Tulburarea genei *KCMJII* produce lipsa depolarizării canalelor de potasiu. Acestea din urmă sînt responsabile de activarea canalelor de calciu, care, la rîndul lor, activează deversarea insulinei în afara celulei pancreatice. Prin lipsa

TABELUL P.1. Compuși chimici cu activitate hormonală

A. Aminoacizi
Adrenalină
Noradrenalină
Dopamină
Tiroxină
Acid indolacetic
Taurină
Arginină
B. Peptide cu lanț scurt de aminoacizi
Releasing hormoni hipotalamici: TRH, GnRH
Hormon antidiuretic (ADH)
Oxitocina
Hormon stimulator al melanocitelor (MSH)
Somatostatina
C. Peptide cu lanț lung de aminoacizi
Insulină
Glucagon
Colecistokinina
ACTH
Parathormon
Calcitonină
D. Proteine complexe
Hormonul somatotrop (STH/GH)
Prolactina
Tireotrop hipofizar (TSH)
Gonadotropi: LS/FSH
E. Purine
Citokinina
F. Derivați de acizi grași (lipide)
Canabinoizi
Prostaglandine
G. Derivați de diterpene
Gibereline (la plante)
Retinol
H. Derivați de triterpene – steroizi
Progesteron
Cortizol
Aldosteron
Testosteron
DHEA
Estradiol
Feromoni
Calcitriol (hormon D)

de acțiune a canalelor de potasiu, insulina nu poate fi deversată în sînge, astfel că apare hiperglicemie neonatală. Cum procesul se întîmplă și la nivelul altor celule, tulburările neurologice pot fi pe primul plan (Hoffmann, 2015).

P.3. Calea de transmisie – element important în generarea funcției hormonale

Legătura între subsistemul celulă endocrină-hormon și subsistemul receptor hormonal-celulă țintă efector este asigurată de către un ansamblu structural-funcțional, care poate fi numit convențional cale de transmisie.

¹ Abrevierile unor denumiri medicale și biologice se realizează în limba română ca în limba engleză [Dumitru, 1984].

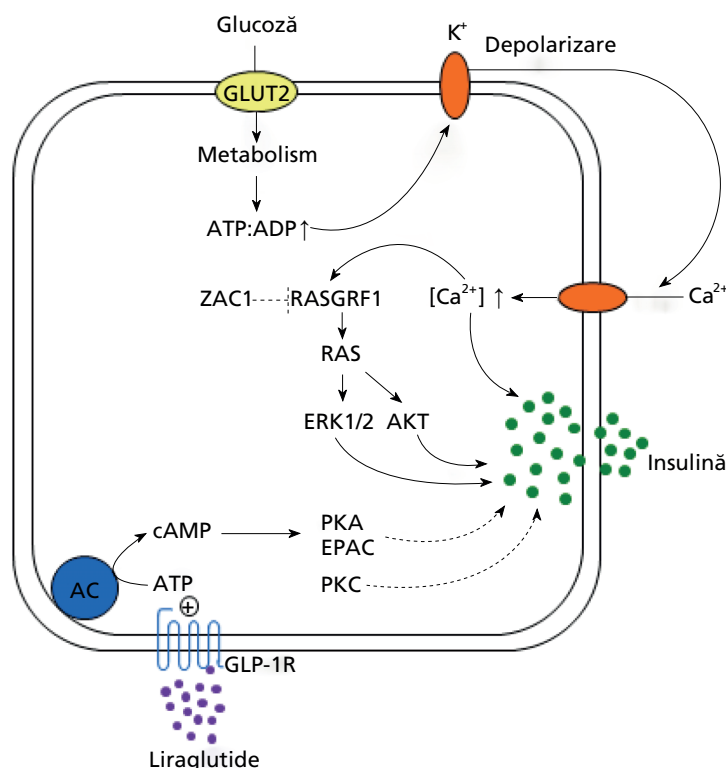


FIGURA P.1. Rolul canalelor de potasiu și calciu în producerea insulinei sub impulsul glucozei (sursa: Hoffmann, 2015).

În mod clasic căile de transmisie ale hormonilor au fost considerate vasele sanguine. Interpretarea informațional-cibernetică a noțiunii de hormon a dus și la reconsiderarea noțiunii de cale de transmisie hormonală. Astfel, se pot individualiza patru tipuri de căi de transmisie: endocrină, paracrină, exocrină (sau deschisă) și externă.

P.3.1. Calea endocrină

Calea endocrină este considerată calea clasică. Un hormon sintetizat în celule specializate, eliberat în sânge sau alte umori, se leagă de un receptor specific al unei celule țintă, situate la distanță de celula producătoare, și modifică funcția acesteia. De exemplu, noradrenalina/norepinefrina, sintetizată în celulele cromafine din medulosuprarenală, eliberată în sânge, acționează pe o celulă cardiacă.

Un tip particular, specific, de cale endocrină îl reprezintă calea neuroendocrină. Particularitatea acesteia este generată de sediul secreției: astfel, un hormon sintetizat în partea terminală a unui neuron, eliberat în spațiul extracelular și transportat prin curentul sanguin, este legat de un receptor al unei celule-țintă la oarecare distanță, afectându-i funcția. De exemplu, noradrenalina sintetizată într-un neuron din partea terminală a nervului splanhnic este eliberată în plasmă și acționează pe o celulă cardiacă.

Acceptând acest punct de vedere, se pot considera secreții endocrine acele secreții ale oricărui organ sau celulă care, transmise prin mediul intern sanguin sau prin intermediul altei secreții, acționează la distanță. În acest mod ar putea

exista secreții hepatoendocrine (de exemplu, somatome-dina, numită și *insulin growth factor 1*), renoendocrine (de exemplu, eritropoietina), gastrointestino/enteroendocrine (de exemplu, *glucagon like peptide* produs de stomac), la fel ca și secrețiile „clasice” tiroendocrine, hipofizoendocrine, pancreatoendocrine etc.

Structura și funcționalitatea căii de transmisie endocrine joacă un rol important în disponibilitatea hormonului pentru receptor prin două fenomene: transcitarea hormonală și legarea hormonală de proteinele din lichidele biologice (sânge, limfă).

P.3.1.1. Transcitarea

Transcitarea reprezintă traversarea hormonilor prin peretele endotelului capilarelor vasculare. Ea este mediată de un receptor endotelial. Traficul prin membrane se face prin două compartimente distincte: unul implică depresiuni învelite (*coated pits*), vezicule învelite (*coated vesicles*) și, probabil, alte vezicule care ajung la lizozomi. Celălalt compartiment implică vezicule plasmalemale care transportă substanțele între plasmă și lichidul interstițial. Primul proces poate fi numit endocitoză, al doilea poate fi numit transcitoză (transcitoză disipativă) [Simionescu, 1981].

Transportul transendotelial al substanțelor înglobate în vezicule plasmalemale și derivatele lor este un proces special care reprezintă contopirea între endocitoză și exocitoză și care ocoleşte alte compartimente celulare. Extrema expresie a transcitozei o reprezintă canalele fenestrate derivate

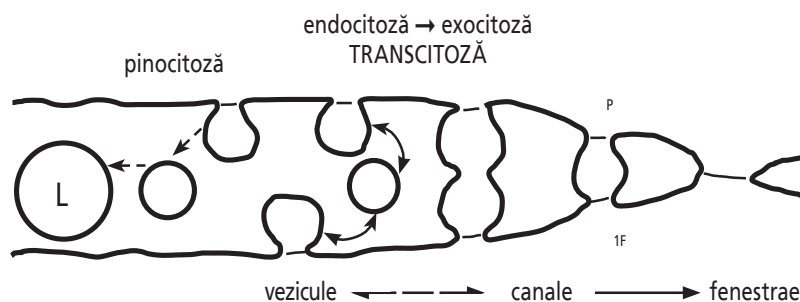


FIGURA P.2. Transformarea veziculelor în canale și apoi în ferestre (Sursa: Simionescu, 1981)

din vezicule (fig. P.2). În celulele endoteliale, transcitoza constituie o mișcare alternativă pe distanță scurtă, în care se îmbină evenimente de tip fisiune cu cele de tip fuziune a membranelor. Mecanismul prin care membranele își modifică curbura, pentru a putea genera vezicule, implică eliberarea unui acid gras din constituția lipoproteică a acestora¹. De cele mai multe ori, acest acid gras este cel din poziția a doua a glicerofosfatului (vezi amănunte în Perețianu, 1994). Reacția are loc sub influența fosfolipazei A2. Se generează astfel molecule de acid gras liber; în cazul că acest acid este acidul arahidonic, procesul de fuziune-fisiune generează prostaglandine și leucotriene, compuși puternic implicați în reacțiile imune, dar și endocrine.

Veziculele sînt tranzitoriu conectate cu plasmalema și uneori, de asemenea, interconectate cu canale. În timpul transferului conținutului, membranele fuzionate probabil își mențin integritatea lor structurală, și nu survine o reală translocare a membranelor (transcitoză convectivă) [Simionescu, 1981].

Reciclarea membranei și *turnoverul* acesteia ar putea surveni în principal prin endocitoză și mult mai puțin prin transcitoză.

P.3.1.2. Transportul hormonilor în sînge și alte medii lichide ale organismului

În sînge (plasmă), cei mai mulți hormoni sînt transportați legați de proteine: globuline, albumine, prealbumine. Legarea este specifică pentru steroizi și tiroxină.

Majoritatea hormonilor peptidici nu se leagă de proteinele plasmatice. Sînt totuși descrise câteva cazuri de legare, de exemplu, IGF-1, STH. ADH se poate lega de imunoglobuline (gamaglobuline) în anumite situații patologice (sindromul de secreție neadecvată de ADH de cauză imună).

Unii hormoni sînt transportați în sînge prin proteine de mici dimensiuni, considerate *carrier*; este cazul ADH, care, sintetizat hipotalamic, este transportat spre hipofiză pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar cu ajutorul neurofizinei II [Christensen, 2004]. Lipsa acestei proteine de

transport pentru o distanță extrem de scurtă, hipotalamus-retrohipofiză, conduce la deficitul funcției hormonului specific. Nu este o boală de secreție hormonală și nici de receptor hormonal. Ea poate fi considerată ca „intermediară“.

Hormonii rămași liberi, nelegați, reprezintă fracțiunea activă; ei sînt cei captați de receptorii celulelor țintă.

Un prim rol al legării hormonilor de proteine este acela de rezervor (depozit) al hormonului și de livrare gradată a lui către celule, prin desprinderea de proteine. În felul acesta, complexarea cu proteinele are și rol de tampon, minimalizînd influențele secretoare crescute, episodice, de hormon (de exemplu, creșterea matinală a cortizolului sau testosteronului). O cantitate excesivă de hormon eliberat de celulele secretoare nu inundă brusc celula-țintă, ci este distribuit gradat, avînd deci un rol reglator. Prin această legare, se face o distribuție lină a hormonului la receptor în raport cu necesitatea. Proteina de legare poate evident influența rata *clearance*-ului hormonului secretat sau administrat exogen, adică poate influența timpul de înjumătățire al hormonului.

Transportul în alte lichide biologice poate fi considerat tot ca formă de transport a căii endocrine. În alte fluide ale organismului, hormonii sînt vehiculați tot de proteine, care, prin afinitatea crescută, pot concentra cantitatea de hormon. Un exemplu îl reprezintă proteina de legare a androgenilor (ABP), produsă de celulele Sertoli și transportată în lichidul din tubii seminiferi și epididim. ABP are capacitatea de fixare a hormonilor androgeni și de concentrare a acestora la valori de 100 ori mai mari ca în circulația sistemică. Prin aceasta se realizează o concentrare selectivă a hormonului la nivelul structurilor care influențează dezvoltarea și funcționalitatea celulelor germinale.

P.3.2. Calea paracrină

Calea paracrină se caracterizează prin eliberarea hormonului în spațiul pericelular, unde se leagă de receptorii din celulele apropiate, afectîndu-le funcția. De exemplu, somatostatina (hormon considerat hipotalamic [!]) este eliberată din celulele D pancreatice și acționează pe celulele apropiate, A (glucagon-producătoare) și B (insulin-producătoare), din insula pancreatică, inhibîndu-le. Această observație a condus la adăugarea în cazul acromegaliei a încă unei indicații terapeutice pentru somatostatin: tumori endocrine enterale, incluzînd și insulinomul [Rossi, 2014].

¹ Viața a apărut în momentul în care o structură proteică a reușit să se înconjoare de un lipid care a devenit membrana despărțitoare de mediul apos în care era pînă atunci. Structura lipidică a membranei este esențială vieții.

Anumite situații particulare specifice acestui tip de cale de transmisie au primit nume diferite (ce par, astfel, a avea sensuri diferite), derivate dintr-o incompletă analiză a mecanismelor informaționale din cadrul sistemului. Există astfel căi paracrine descrise drept căi:

- neurocrine, în care un hormon, sintetizat într-un neuron, eliberat în spațiul extracelular, se leagă de receptorul celulelor apropiate (învecinate) și afectează funcția lor. De exemplu, norepinefrina, sintetizată în terminațiile nervoase ale inimii, eliberată local, acționează pe o celulă musculară cardiacă;
- neurotransmițătoare, în care un hormon sintetizat în neuron (numit și neuromodulator), eliberat prin terminațiile nervoase, traversează sinapsa, leagă receptorul specific al unui alt neuron (postsinaptic) și induce acțiunea lui. De exemplu, acetilcolina este eliberată în ganglionul simpatic al fibrelor nervoase paraganglionare, traversează sinapsa și se leagă de receptorul specific al unor neuroni postganglionari, pe care îi stimulează pentru a elibera norepinefrină.

Dacă se poate admite că orice secreție în mediul interstițial poate influența celule din vecinătate, atunci trebuie admis și faptul că organismul este reprezentat prin nenumărate rețele paracrine.

La tipurile particulare de paracrinie, precum neurocrinia, insulinocrinia (vezi anterior), pot fi adăugate și timocrinia (factori timici cu efect local, *in situ*, asupra celulei T), medulocrinia și chiar hipofizocrinia. În acest ultim caz, s-au descris celule hipofizare secretante de GnRH ce influențează celulele GnSH vecine, aflate în culturi celulare *in vitro*, dar și în hipofizele ectopice, lipsite de sistemul port hipofizar *in vivo*. S-au observat secreții paracrine de GHIH și GHRH.

O situație particulară pentru paracrinie este reprezentată de propria stimulare prin eliminare de hormon. Acest proces paracrin a primit numele de **cale de transmisie autocrină**. Comunicarea autocrină presupune eliberarea unui hormon (transmițător) de către o celulă și recaptarea lui de către aceeași celulă, urmată de modificarea funcției acesteia.

Autocrinia a fost descrisă ca atare în cadrul unor rețele neuronale, dar se poate admite că ea există la nivelul oricărei celule secretante. În acest context, este cunoscut ciclul autocrin de stimulare al celulelor limfatice T prin interleukină 2 [O'Brien, 2014].

Autocrinia este privită la ora actuală ca un fenomen extrem de interesant, fiind considerată un factor esențial în patogenia cancerului, iar mai recent în cea a adenoamelor hipofizare secretante de STH [Wang, 2015].

P3.3. Calea exocrină

Aceasta reprezintă un paradox pentru căile de transmisie în endocrinologie din cauza antinomiei endocrine-exocrinie. Cu toate acestea, și calea exocrină poate fi considerată ca valabilă pentru transmiterea hormonală. Comunicarea deschisă constă în eliberarea peptidelor cu

caracter de hormon și a altor compuși în lumenul tractului gastrointestinal, deci în mediul extern.

Astfel, un hormon sintetizat de celulele endocrine, eliberat în lumenul unui organ (de exemplu, intestinul), se leagă de receptorul specific al celulelor ce îl captează la variate distanțe de locul de secreție, afectând funcția acelor celule.

O cale exocrină specifică este cea în care celulele sexuale sînt eliminate în mediul adiacent. Pentru ovul aceasta este chiar o cale deschisă, prin care ajunge din interior (peritoneu) în exterior (lumenul uterin – endometru). Pentru spermatozoizi (spermii), calea este mai degrabă externă, deși funcționalitatea este internă (dar în alt individ, în vagin și în uter), deci exocrină.

P3.4. Calea externă

Prođuși hormonal ai unor celule specializate pot fi eliberați în mediul exterior, unde se fixează pe un receptor situat (de exemplu) în bulbul olfactiv (precum feromonii) al altui individ din aceeași specie sau chiar din specii diferite. Aceste substanțe, foarte răspândite la insecte și la mamifere, inclusiv la antropoide, declanșează un răspuns, cum este modificarea comportamentului (de obicei sexual) sau chiar modificări morfologice la individul receptor. În felul acesta, fenomenul apare ca un factor de integrare populațional. Calea externă poate fi considerată și pentru unii hormoni ai plantelor (de exemplu, pronasteronul) cu influențe asupra insectelor în procesul de polenizare.

P3.5. O singură funcție, mai multe funcții

Pentru un hormon oarecare, calea de transmisie poate fi simplă, o singură cale de transmisie, sau complexă, mai multe căi de transmisie. De fapt totul ține de capacitatea de investigație și de modelul experimental utilizat. Mai multe modele, mai multe căi de transmisie.

Un hormon care exercită o funcție paracrină, probabil exercită și o funcție endocrină, cu condiția ca o cantitate suficient de mare să fie eliberată în spațiul extracelular și, apoi, absorbită în curentul sanguin.

Unii hormoni produși de celulele endocrine ar putea fi captați de terminațiile nervoase și, mai târziu, eliberați pentru a îndeplini, cel puțin parțial, o funcție neurocrină sau o funcție de neurotransmițător.

Informațiile acumulate sugerează că mulți hormoni secretați de celulele endocrine și/sau celulele nervoase din intestin exercită în primul rînd o acțiune paracrină, numită specific neurocrină. Probabil că mulți din hormonii eliberați în intestin nu exercită acțiuni evidente endocrine în alte țesuturi, pentru că sînt rapid degradați în plasmă. Timpul de înjumătățire a celor mai mulți hormoni paracrinici este mai mic de cinci minute, frecvent chiar mai mic de un minut.

O aceeași celulă intestinală poate produce un hormon care, concomitent, ia căi diferite: circulația sanguină (cale endocrină), spațiul intercelular (cale paracrină), lumenul intestinal (cale exocrină).

Hormonul antidiuretic (ADH), secretat de neuronii supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului, ajunge

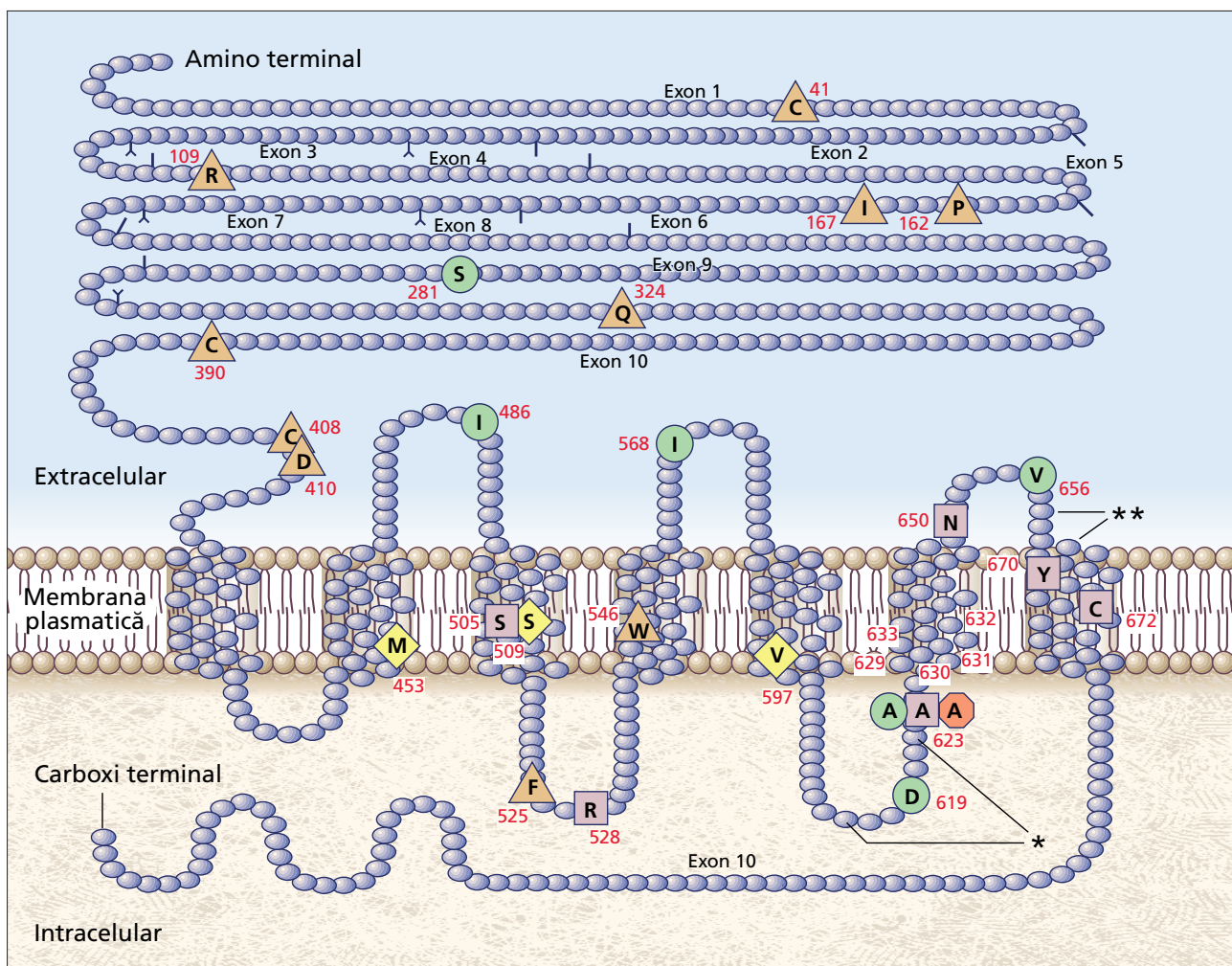


FIGURA P.3. Receptorul pentru TSH (sursa: Paschke, 1997)

ar trebui să fie de 10-20 de ori mai mare. Această estimare rezultă din estimarea numărului de molecule receptoriale și intracitoplasmice descrise (vezi www.pubmed.gov), coroborat cu afirmația că o celulă de 10 μm are 1 ng (Wikipedia). Volumul unei celule de 10 μm (presupusă a fi sferă; volumul sferei = $4\pi R^3/3$) este de 523 μm^3 iar 1 dalton ar fi $1,6 \times 10^{-24}$ ng. Aceasta sugerează că, de fapt, multiplele molecule receptoriale au funcții de receptori multipli, iar numeroasele structuri intracelulare au roluri diferite în diferitele sisteme experimentale, deși sînt aceleași structuri (!). Totodată această sumă este în acord cu fenomenul de *capping*, unde receptori se cumulează pentru a îndeplini o funcție.

Structura chimică a receptorilor este diferită și specifică pentru fiecare hormon:

- Receptorul insulinic (greutate moleculară 300 000) conține două subunități distincte, numite alfa (greutate moleculară 130 000) și beta (greutate moleculară 90 000); acestea sînt unite prin legături disulfidice, pentru a forma un tetramer încrucișat, structură asemănătoare imunoglobulinelor. Ambele subunități sînt accesibile de pe suprafața externă a membranei celulare.

- Receptorul TSH este un compus al grupeii de proteine numite G. Acești receptori au un domeniu extracelular extrem de lung, N terminal (fig. P.3).

În relație cu capacitatea de a produce boală, TSH-R prezintă trei modificări de tip *single nucleotide polymorphism*, acestea pot conduce la activarea imună neadekvată (Jacobson, 2007):

- substituția acidului aspartic cu histidină în poziția 36 (D36H) a domeniului extracelular;
- substituția unei proline cu treonină în poziția 52 (P52T) a domeniului extracelular;
- substituția acidului glutamic cu acidul aspartic în poziția 727 (D727E) a domeniului intracelular.
- Imunoglobulinele sînt ele însele receptori de membrană. Legătura acestora cu limfocitele T conduce la activarea răspunsurilor imune [Perețianu, 1996].

Localizarea moleculelor hormonale (marcate) depinde nu numai de densitatea pe suprafață și/sau de numărul total al locurilor receptoare per celulă, ci, de asemenea, de organizarea moleculară a membranei celulare.

Se descriu microdomenii ale suprafeței celulare care conferă acestor zone funcții specifice. Specializarea zonelor

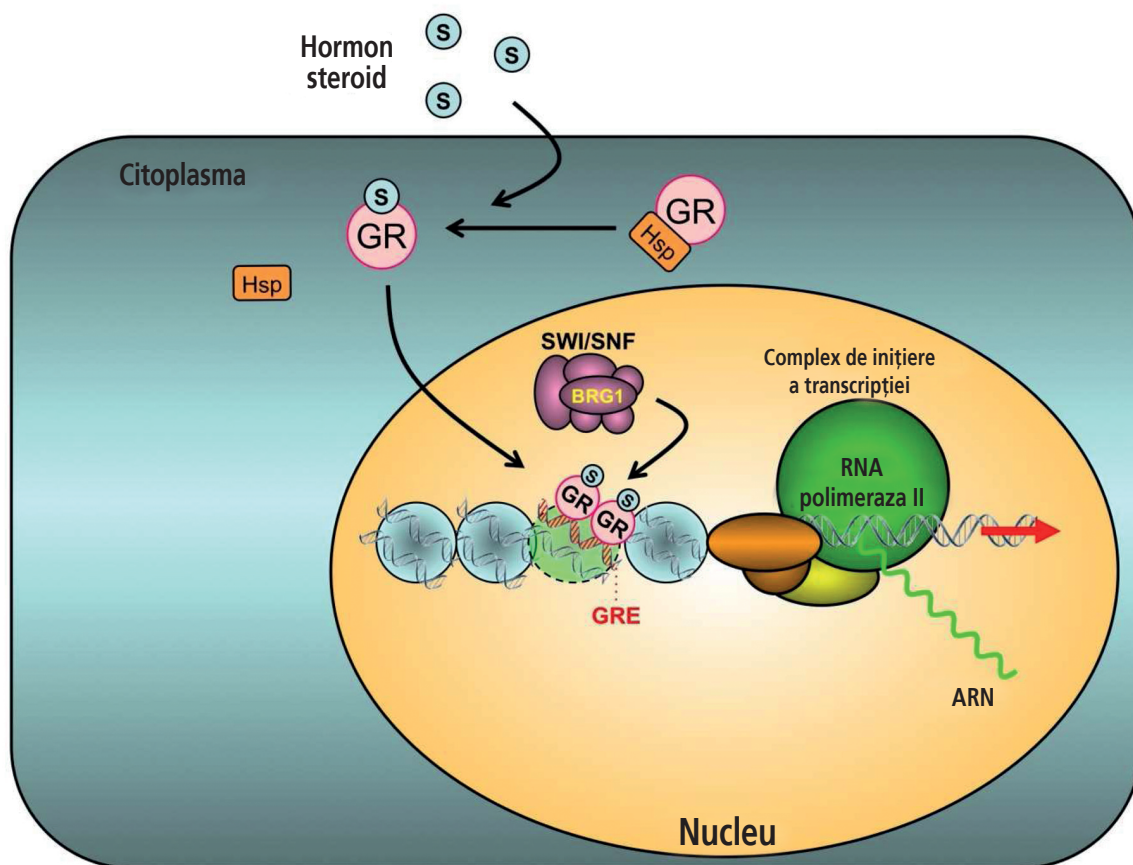


FIGURA P.4. Transferul spre DNA al complexului cortizol-receptor glucocorticoid (S-GR) (sursa: Heather, 2012).

suprafeței membranelor celulare este esențială în organismele multicelulare, unde trebuie să se stabilească contacte adecvate cu alte tipuri de celule.

Membrana celulară însă nu trebuie privită static, ci ca fiind foarte dinamică. Moleculele care o compun sînt în permanentă mișcare de lateralitate, precum și din interior spre exterior și invers (vezi mai departe și fenomenul de *capping*).

P.4.1.3.2. Structura receptorilor hormonilor liposolubili (steroizi și steroid-like)

Structura chimică a receptorilor hormonilor steroizi (derivați din colesterol) este proteică și lipoproteică. Unii receptori conțin mici cantități de glucide complexe. Receptorul steroizilor este citosolic, și nu membranar. El este un dimer format dintr-o proteină cu greutate moleculară de aproximativ 100 000-200 000 daltoni. Moleculele receptorului sînt prezente într-o concentrație intracelulară scăzută, care permite hormonului steroid saturarea situsurilor receptorului în condițiile unei concentrații reduse. Acești receptori fac parte dintr-o familie mai largă ce include receptorii hormonilor sexuali, ai vitaminelor D și A și ai hormonilor tiroidieni.

Efectele legării lor de receptor (de exemplu, cortizolul) generează de fapt trecerea receptorului în nucleu. Cortizolul (hormonul) acționează și în nucleu, legat de receptor, pe

care de fapt îl „activează” (fig. P.4) (Heather, 2012, Miranda, 2013).

Mecanismul este însă mult mai complex și depinde de numeroase modele experimentale. De exemplu, după transferul intranuclear, complexul R-H (fig. P.5) activează un loc specific numit *Glucocorticoid Response Element* (GRE). Complexul H-R-GRE atrage niște coactivatori și represori și apoi BRG1, cel mai puternic activator al transcripției nucleare.

Se generează astfel o copie fidelă a regiunii DNA pe un RNA care pătrunde în citoplasmă, unde, la nivelul ribozomilor, generează o proteină cu rol funcțional sau de construcție celulară.

Într-un mod asemănător acționează și receptorul androgenic, considerat a fi cel pentru dihidrotestosteron (DHT), considerînd testosteronul ca un prohormon. Testosteronul trece în celulă, unde se reduce la DHT. Complexul DHT-AR (fig. P.6) leagă receptorul AR, cu care trece în nucleu, unde activează coactivatori și represori, precum și factori de transcripție (TFIIF) ce generează în final un model RNA identic cu locul de acțiune pe DNA.

P.4.1.3.3. Receptorul hormonilor tiroidieni

Stricto sensu, receptorul hormonului tiroidian activ (triiodotironina, T3) este considerat a fi nuclear, în sensul că T3, format intracitosolic (vezi și mai departe), nu are un

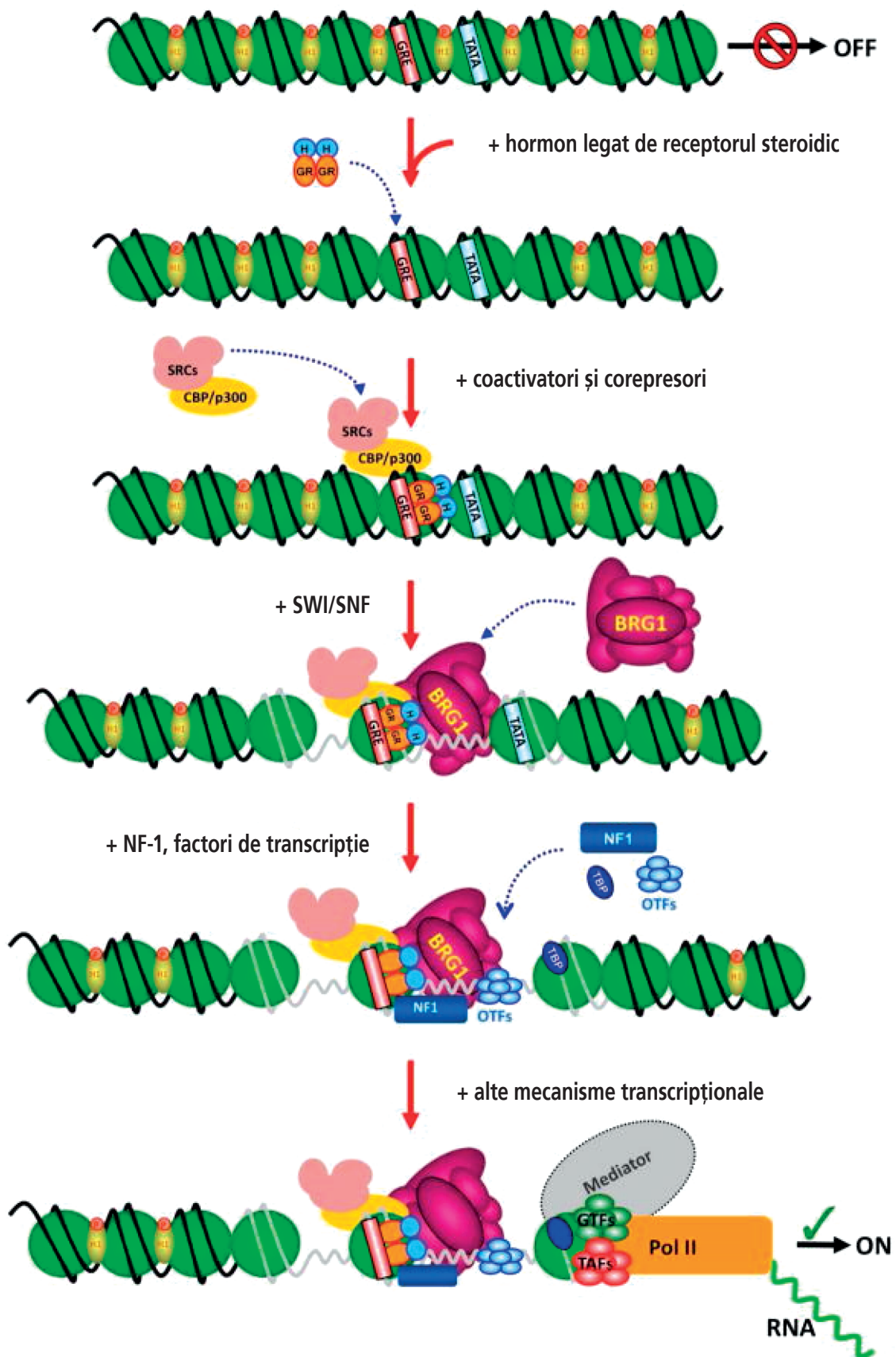


FIGURA P.5. Etape nucleare în activarea funcției cortizolului (sursa: Heather, 2012).