

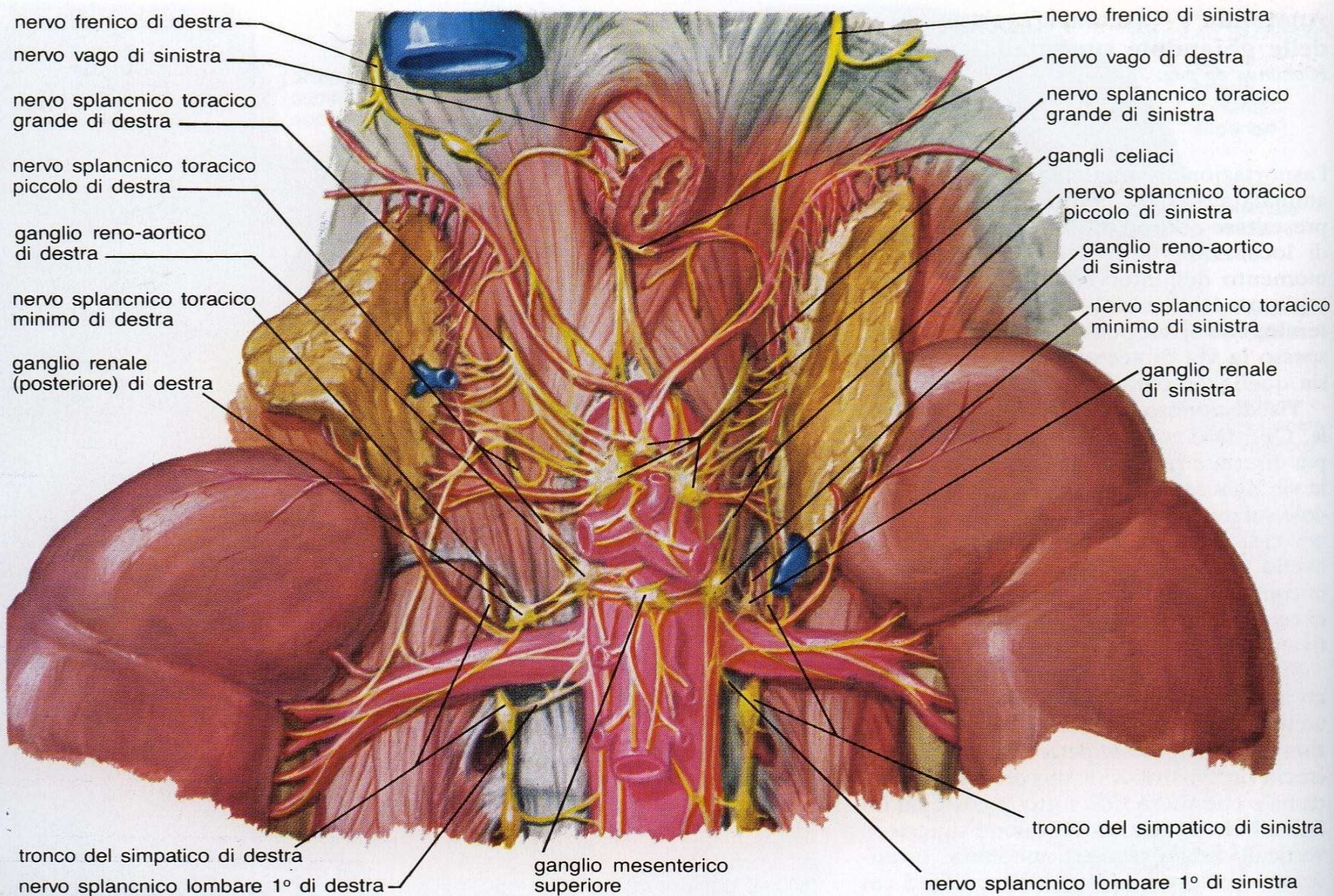
Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2008/2009

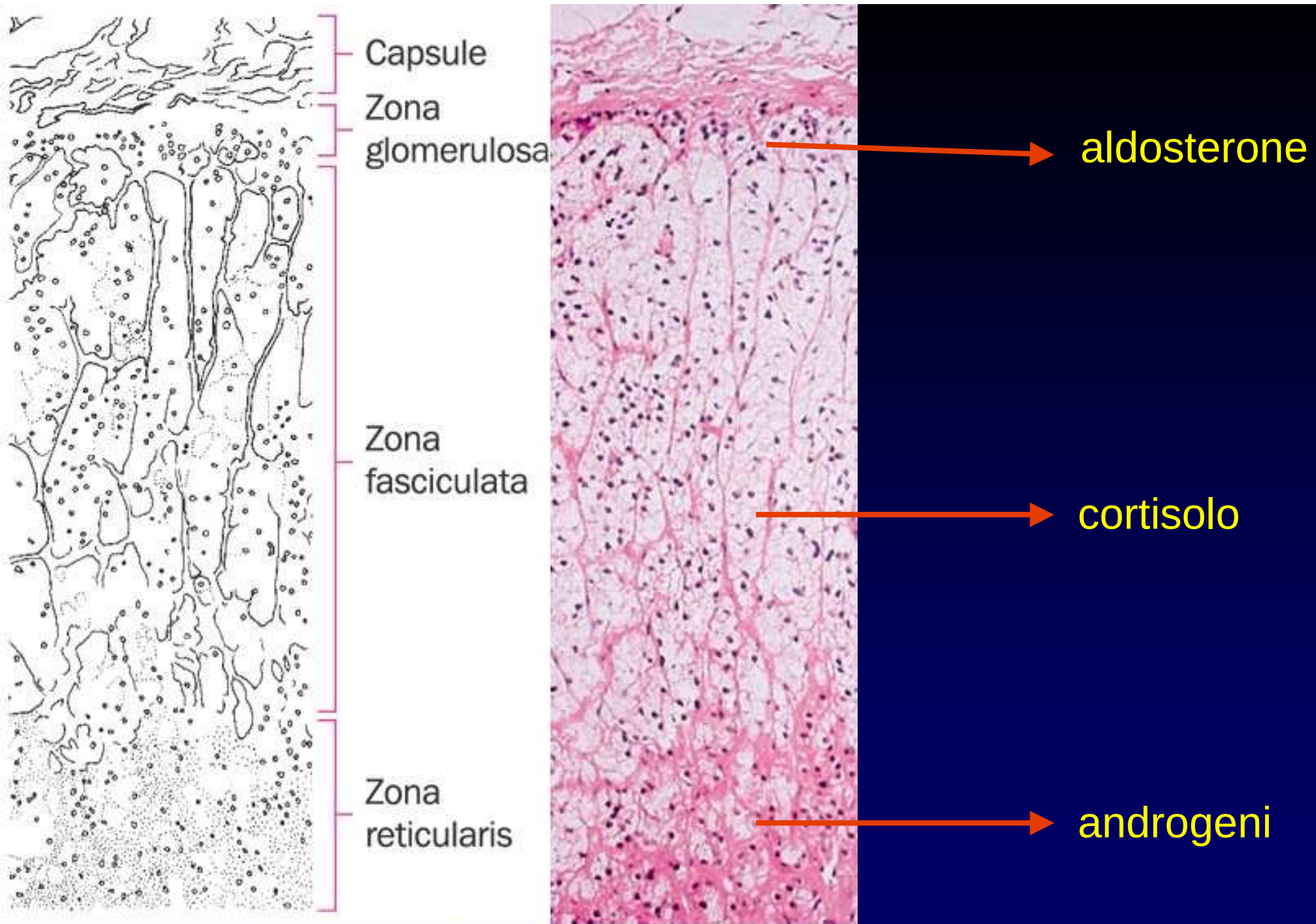
Malattie del surrene

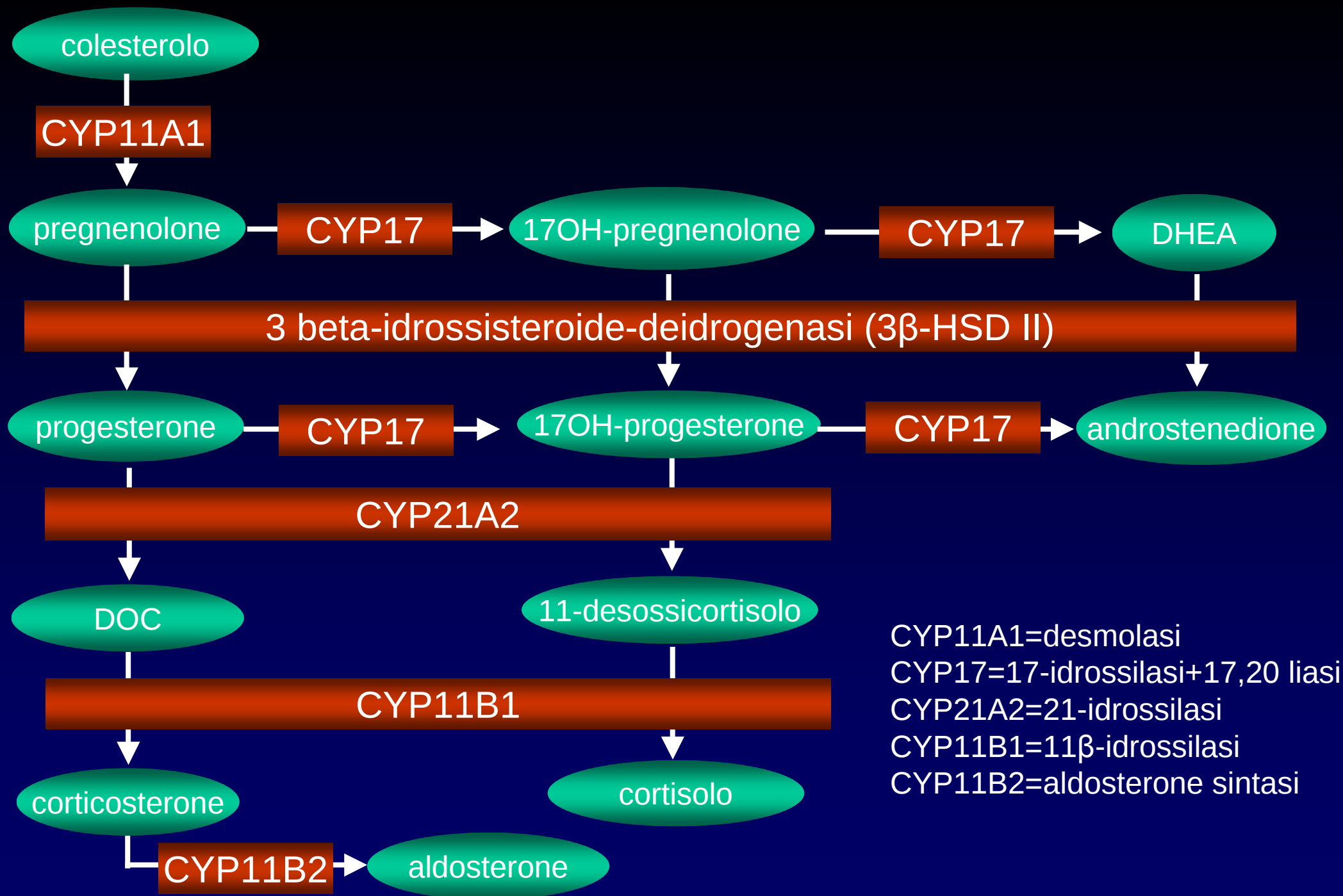
Iposurrenalismo

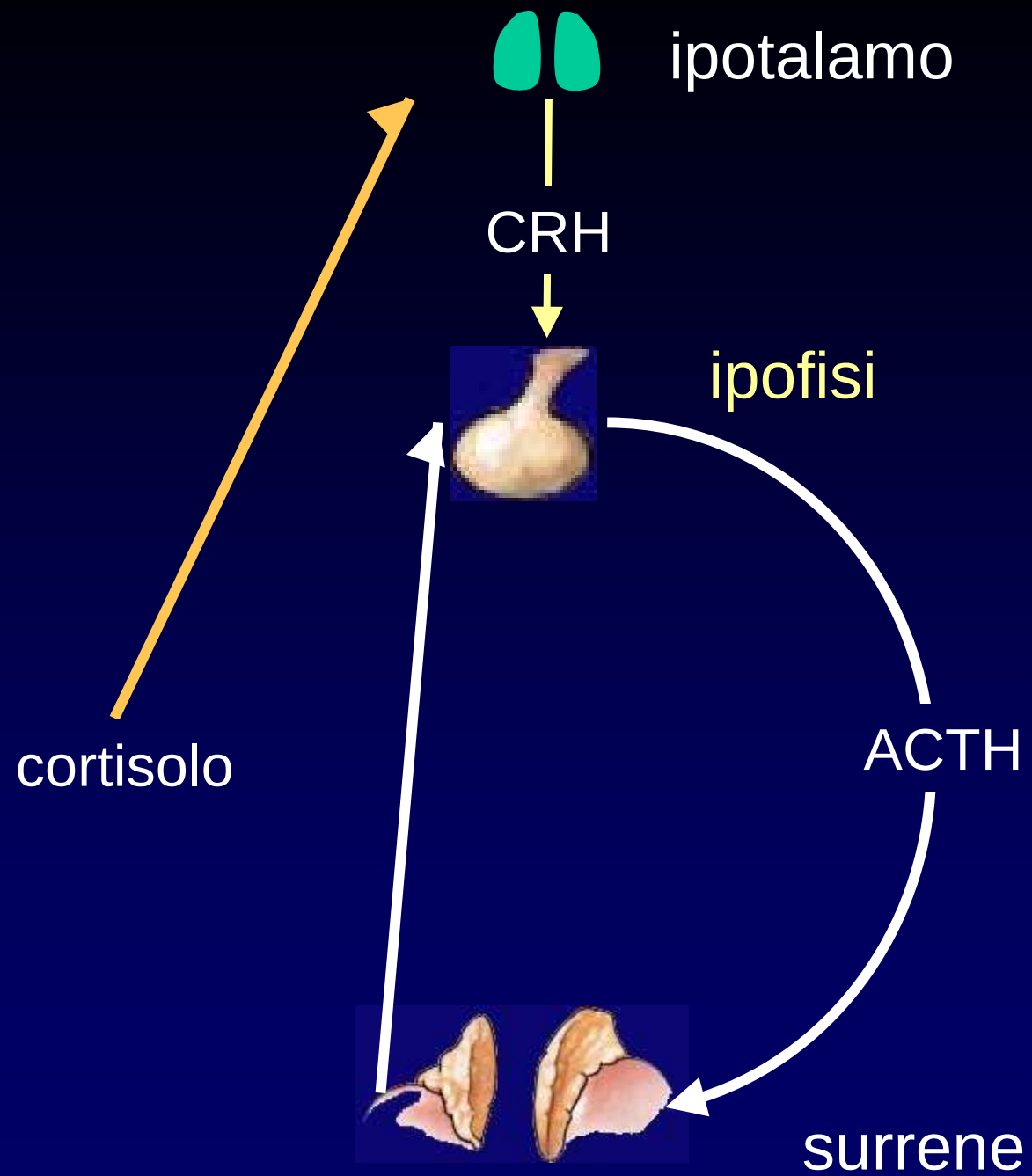
Prof. Enzo Bonora

16 Aprile 2009









Fattori che regolano la sintesi di Aldosterone

Stimolo

S. Renina -Angiotensina

K⁺

Serotonina

ACTH

β-Endorfina

Endotelina

GH e MSH (permissivi)

Inibizione

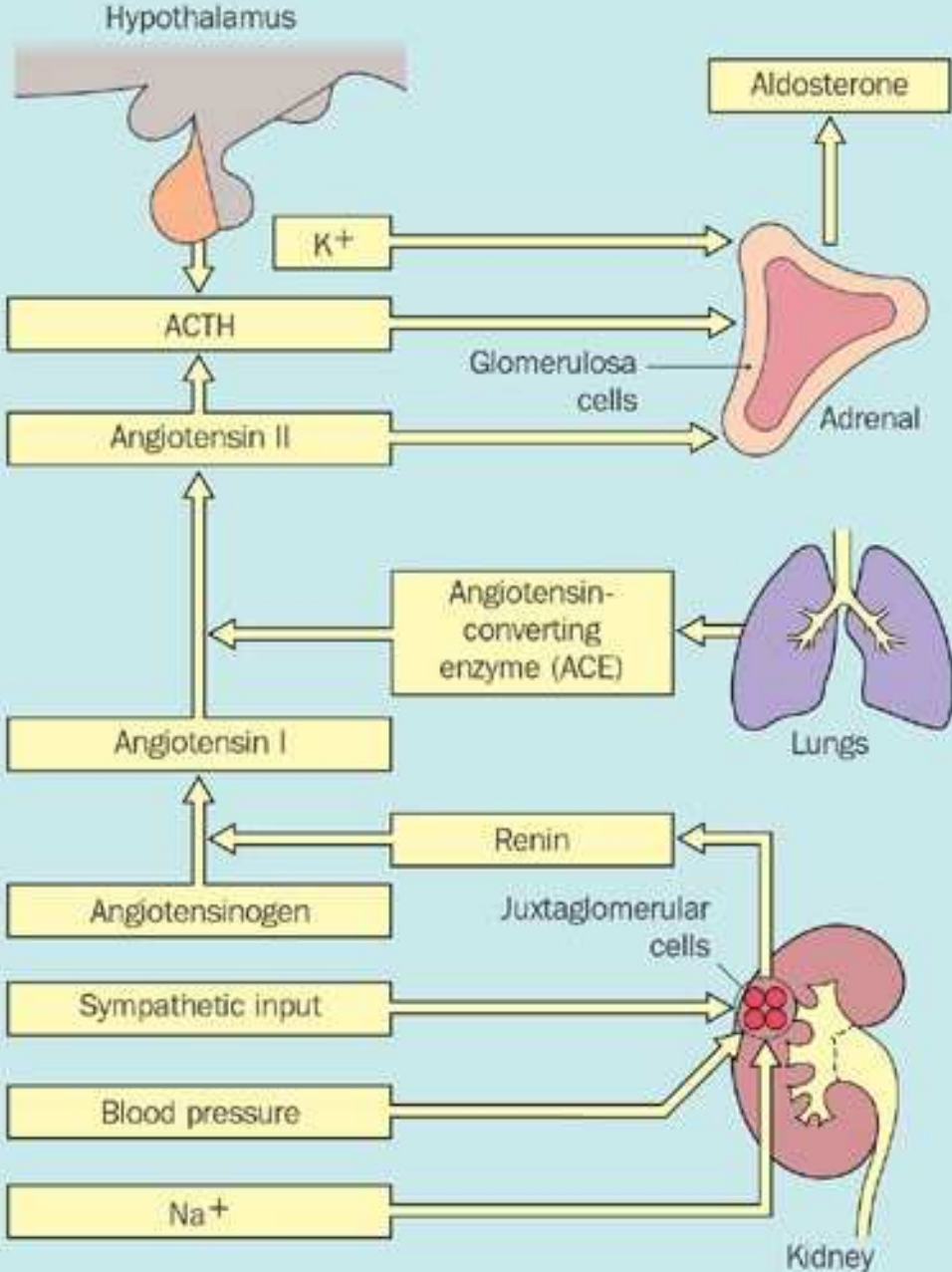
Na⁺

Dopamina

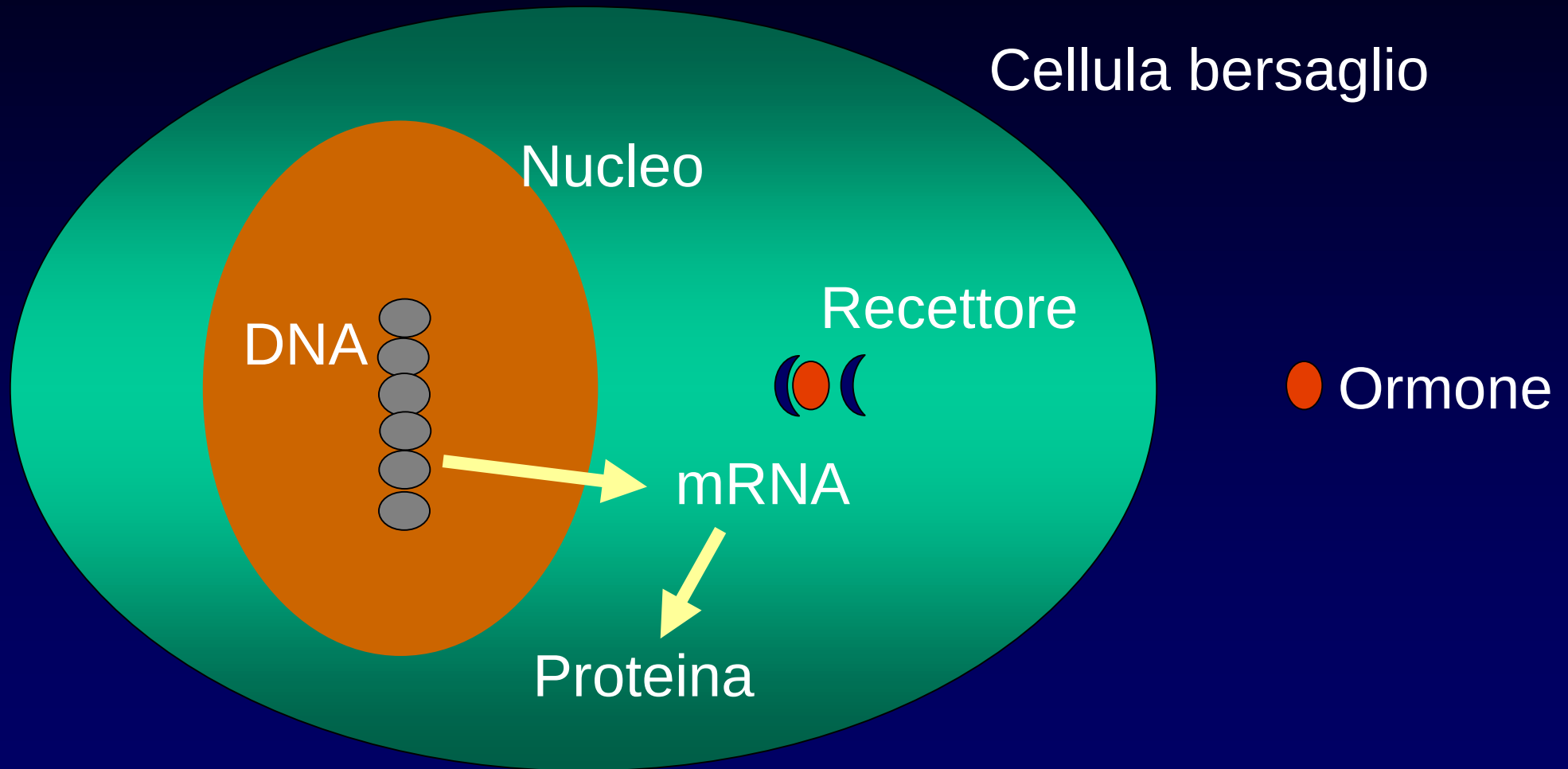
Peptide Natriuretico Atriale

Fattori Ouabaina-simili

Factors involved in the production and secretion of aldosterone

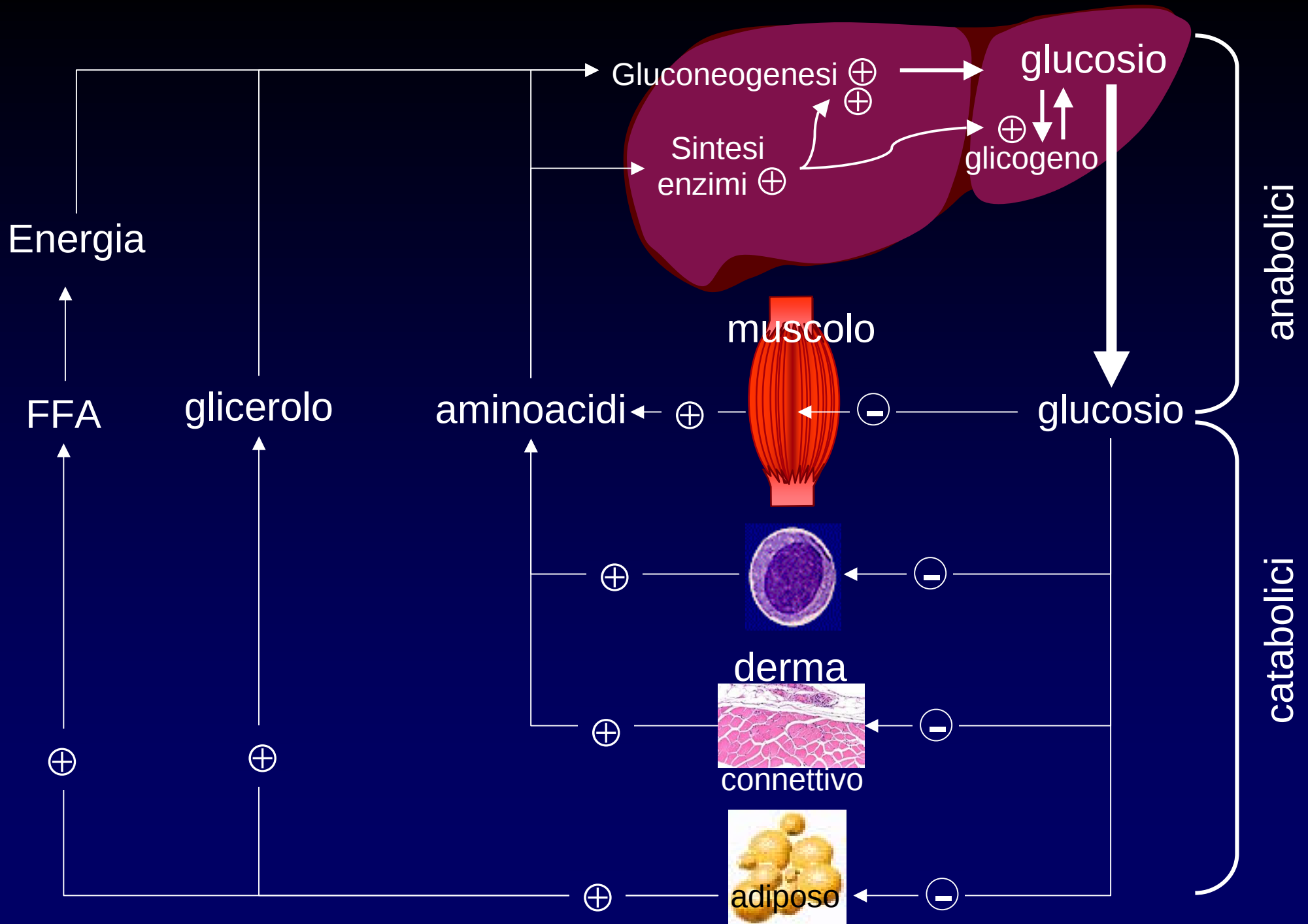


Meccanismo d'azione degli ormoni steroidei

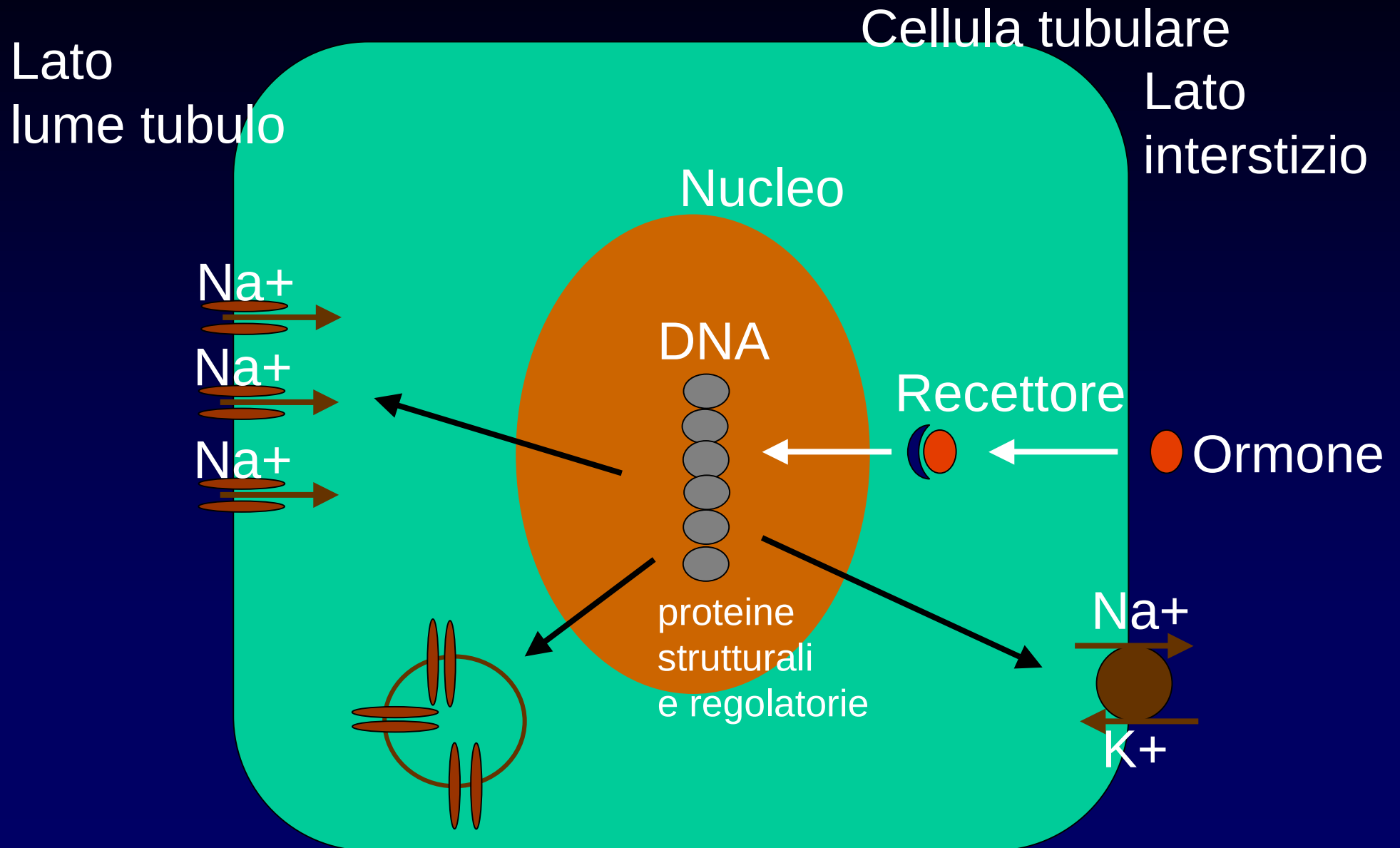


Effetti dei glucocorticoidi

- Stimolano neoglucogenesi
- Stimolano proteolisi
- Stimolano adipogenesi (grasso centrale)
- Stimolano lipolisi (grasso periferico)
- Riducono attività osteoblasti
- Aumentano escrezione renale di calcio
- Riducono assorbimento intestinale di calcio
- Aumentano vasocostrizione
- Aumentano assorbimento renale sodio
- Sopprimono risposta immunitaria



Meccanismo d'azione dell'aldosterone



PRINCIPALI ORMONI CORTICOSURRENALICI E PATOLOGIE CORRELATE

ORMONE	SEDE PREVALENTE DI SINTESI	QUADRO CLINICO IN CASO DI SECREZIONE	
		Eccessiva	Ridotta
Aldosterone	Glomerulosa	Iperaldosteronismo	Ipoaldosteronismo
Cortisolo	Fascicolata	S. di Cushing	Iposurrenalismo
Androgeni	Reticolare	Irsutismo Virilizzazione (femminilizzazione)	(alterazioni della differenziazione sessuale)

Insufficienza surrenalica primitiva

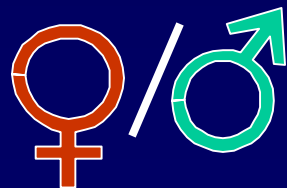
Epidemiologia

Incidenza

1/100.000

Prevalenza

5-10/100.000



2-3:1

Cause di insufficienza surrenalica primitiva

Autoimmune (80%) sporadica, familiare

Tubercolosi, altre infezioni (miceti, CMV, HIV)

Forme rare

- emorragia surrenalica bilaterale (sepsi, terapia anticoagulante, trombosi delle vene surrenaliche, etc.)
- metastasi (c. polmone, c. mammella)
- adrenoleucodistrofia (accumulo FFA)
- resistenza all'ACTH (mutazione recettore ACTH)
- deficit congeniti DAX-1, SF-1 (ipoplasia congenita)
- cause iatrogene (farmaci, chirurgia, irradiazione)
- deficit enzimatici congeniti (iperplasia congenita)

Patologie autoimmuni associate all'insufficienza surrenalica primitiva

- ipotiroidismo
- ipertiroidismo
- insufficienza ovarica/testicolare
- diabete mellito tipo 1
- ipoparatiroidismo
- alopecia
- vitiligine
- gastrite atrofica
- anemia perniziosa

Prevalenza di altre malattie endocrine e autoimmuni in pazienti con insufficienza surrenalica autoimmune

Malattia	Prevalenza (%)
• Malattie tiroidee	
- ipotiroidismo	8
- gozzo non tossico	7
- tireotossicosi	7
• Malattie gonadi	
- ovariche	20
- testicolari	2
• Diabete tipo 1	11
• Ipoparatiroidismo	10
• Anemia perniciosa	5
• Nessuna	53

Prevalenza di autoanticorpi in pazienti con insufficienza surrenalica autoimmune

Tessuto	Soggetti con anticorpi (%)
• Surrene	60-70
• Tiroide	50
• Paratiroide	26
• Beta-cellule pancreatiche	8
• Gonadi	
- ovaio	22
- testicolo	2
• Stomaco	
- cellule parietali	30
- fattore intrinseco	9

Prevalenza di anticorpi antisurrene in pazienti con malattie endocrine autoimmuni non surrenaliche

Malattie endocrine autoimmuni

Proporzione con anticorpi antisurrene (%)

• ipoparatiroidismo	16
• tiroidite di Hashimoto	1.9
• diabete mellito tipo 1	1.2
• tireotossicosi	1.9
• ipotiroidismo atrofico	1.7

Manifestazioni cliniche della Sindrome Polighiandolare Autoimmune **Tipo 1**

Endocrine	prevalenza (%)
• ipoparatiroidismo	89
• insufficienza surrenalica	60
• insufficienza gonadica	45
• ipotiroidismo	12
• diabete mellito tipo 1	1
• ipopituitarismo	<1
• diabete insipido	<1
Non endocrine	
• candidosi muco-cutanea	75
• sindromi da malassorbimento	25
• alopecia totale o aerata	20
• anemia perniziosa	16
• epatite cronica attiva	9
• vitiligine	4

Manifestazioni cliniche della Sindrome Polighiandolare Autoimmune **Tipo 2**

Endocrine	prevalenza (%)
• insufficienza surrenalica	100
• malattie autoimmuni della tiroide	70
• diabete mellito tipo 1	50
• insufficienza gonadica	5-50
• diabete insipido	<1
Non endocrine	
• vitiligine	4
• alopecia, anemia perniciosa, miastenia gravis, trombocitopenia autoimmune, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide	<1

Cause di insufficienza surrenalica secondaria

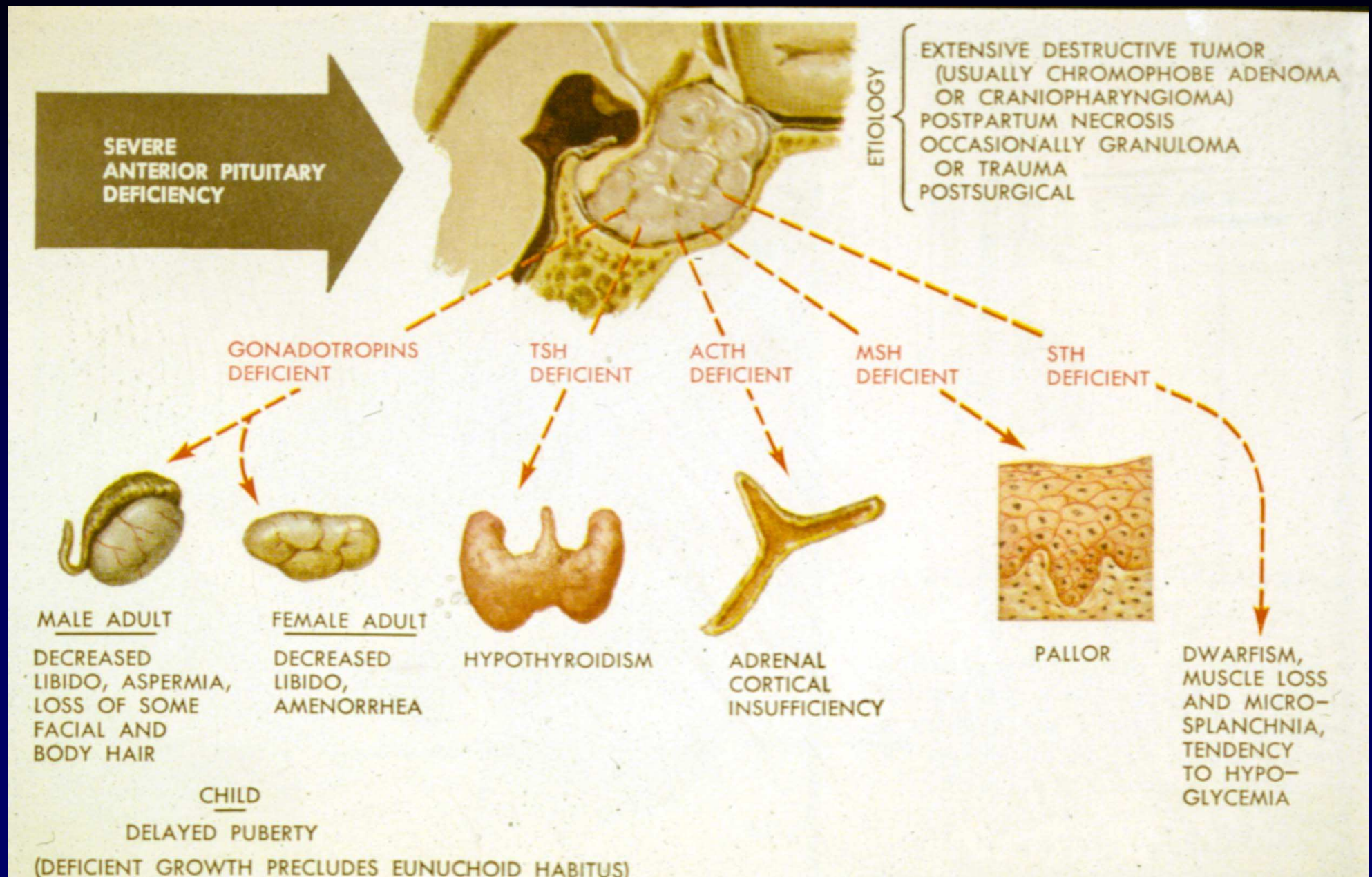
Iatrogena (cessazione rapida terapia steroidea)

Patologia ipotalamo-ipofisaria con deficit ACTH

- adenoma
- altre neoplasie
- malattie granulomatose
- tesaurosismi
- cause vascolari
- chirurgia, irradiazione
- traumi

Mutazione gene POMC

Insufficienza surrenalica secondaria



Differenza fra insufficienza surrenalica primaria e secondaria

Forma primaria

- deficit glucocorticoidi
- deficit mineralcorticoidi
- deficit androgeni
- iperpigmentazione cutanea (ACTH alto)

Forma secondaria

- deficit glucocorticoidi
- deficit androgeni

CLINICA DELL'IPOSURRENALISMO CRONICO

- Astenia, adinamia, prostrazione
 - anoressia, dispepsia, nausea, vomito, diarrea o stipsi
 - calo ponderale
 - ipotensione
 - iperpigmentazione cutanea e mucosa (forma primaria)
 - alterazioni psichiche (irritabilità e depressione)
 - riduzione dei peli pubici e ascellari
 - oligomenorrea o amenorrea
 - altre patologie autoimmuni associate
-
- neutropenia, linfocitosi, eosinofilia
 - iperazotemia
 - iperkaliemia, iposodiemia
 - ipoglicemia a digiuno, ipersensibilità all'insulina

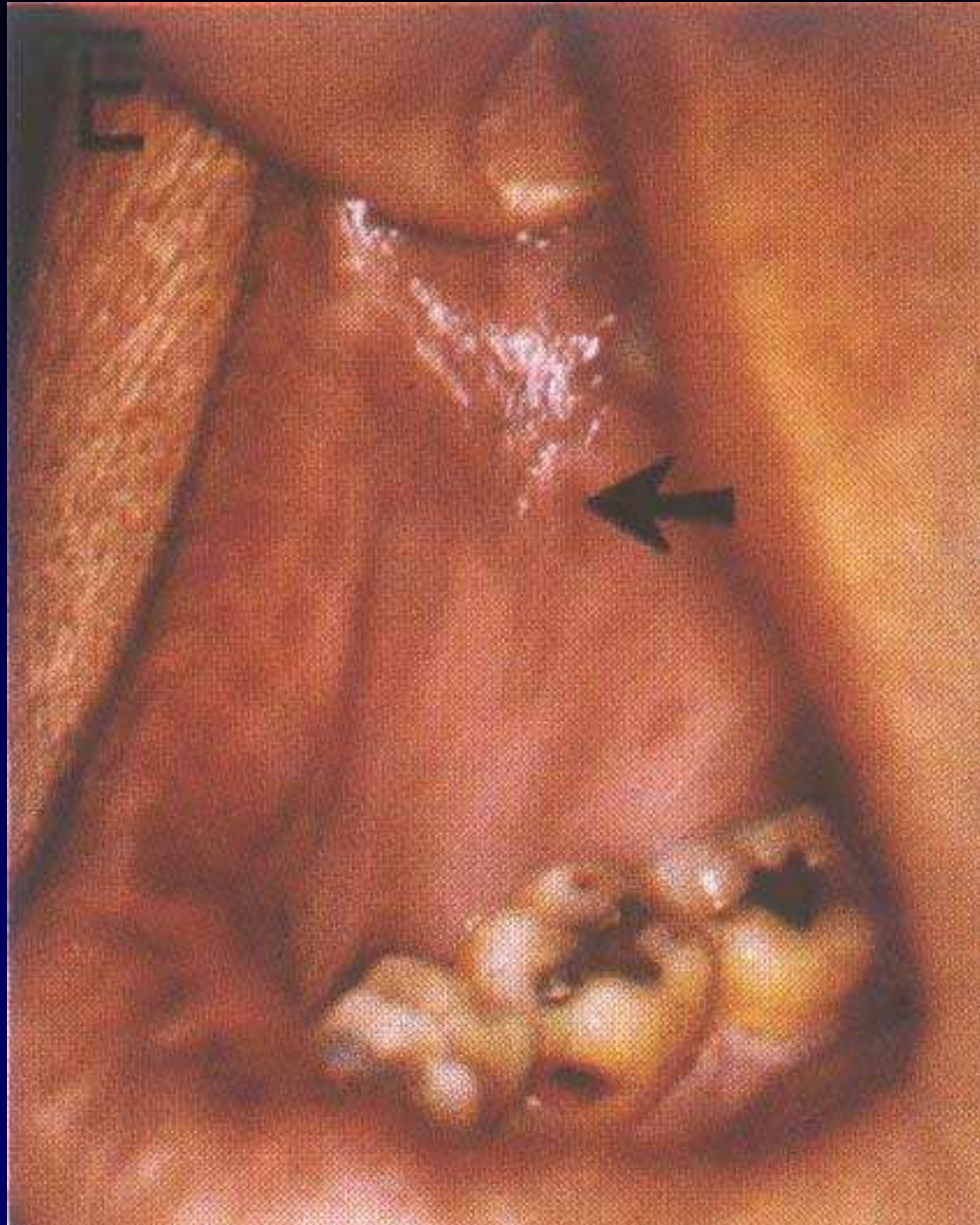
INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA

Patogenesi delle manifestazioni cliniche

deficit glicocorticoidi	deficit mineralcorticoidi	deficit androgeni
- astenia, debolezza - anoressia, addominalgie - nausea, vomito - depressione, irritabilità - calo ponderale - ipoglicemia - ipotensione - iperpigmentazione - neutropenia, linfocitosi, eosinofilia	- iperpotassiemia - iposodiemia - disidratazione - ipotensione	- perdita dei peli ascellari e pubici

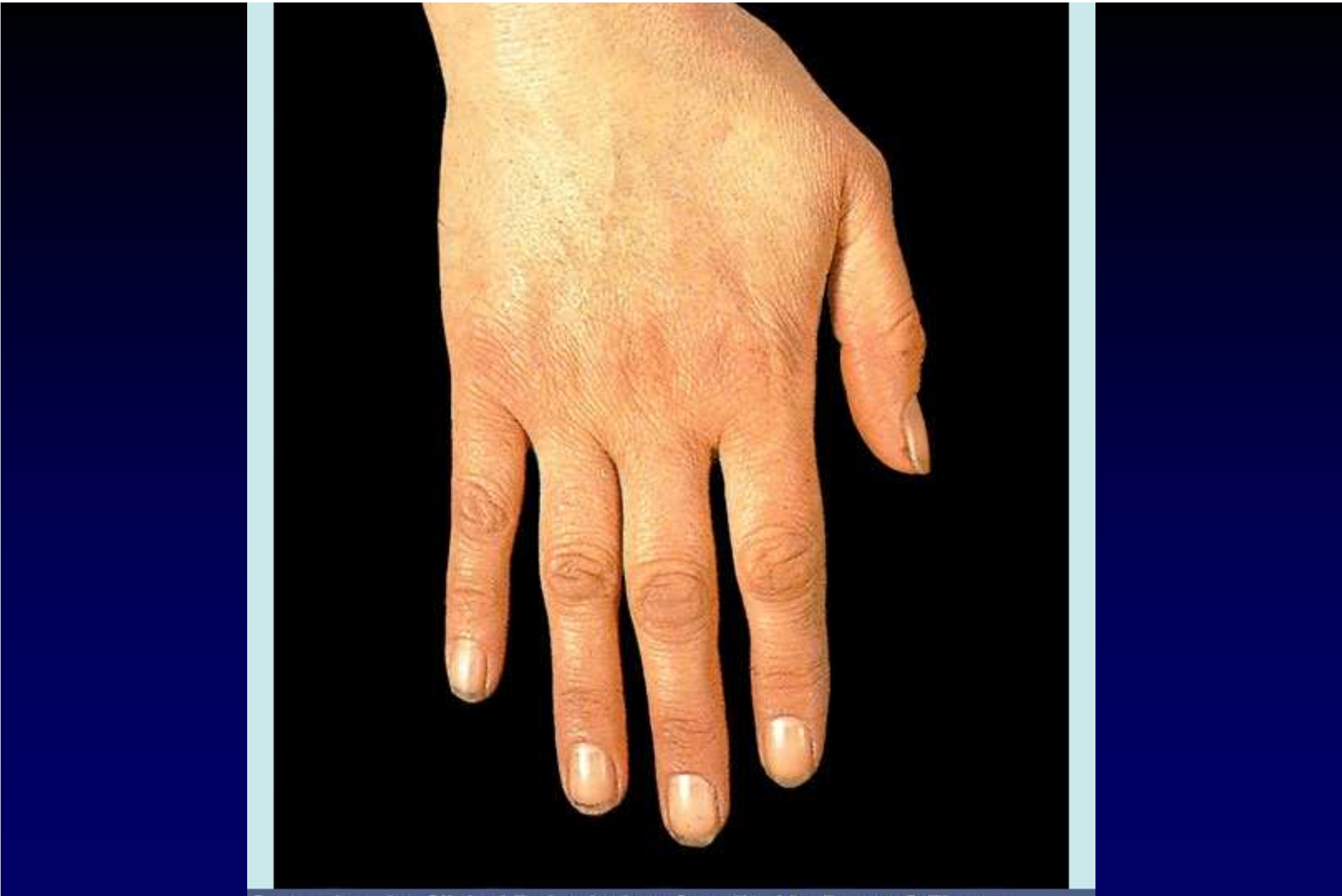




















Insufficienza surrenalica secondaria

**Mancanza di iperpigmentazione
ma pallore cutaneo**



INSUFFICIENZA SURRENALICA

Diagnostica

Sospetto

- elementi clinici
- parametri di laboratorio di routine
Na⁺, K⁺, glicemia, azotemia, emocromo con formula

Conferma

- ormoni basali (cortisolo s/u, ACTH, aldosterone s/u, renina)
- ormoni durante test dinamici
ACTH test, stimoli ipofisari (CRH, ipoglicemia, metopirone)

Individuazione della patogenesi

- anticorpi anti-surrene
- intradermoreazione Mantoux
- indagini radiologiche (ecografia, Rx addome, RMN)
- agoaspirato surrene

PARAMETRI DI FUNZIONE SURRENALICA

Cortisolo

- Sangue ore 8: 5-25 $\mu\text{g/dl}$,
- Sangue ore 18: 3-12 $\mu\text{g/dl}$
- Urine 24 ore: 20-150 $\mu\text{g/die}$

ACTH

- Sangue ore 8: 10-60 pg/ml

Aldosterone

- Sangue dopo ortostatismo: 5-20 ng/dl
- Urine 24 ore: 5-20 $\mu\text{g/die}$

Renina (PRA)

- Sangue clinostatismo: 1-5 nmol/min/h
- Sangue ortostatismo: 3-15 nmol/min/h

PARAMETRI DI FUNZIONE SURRENALICA

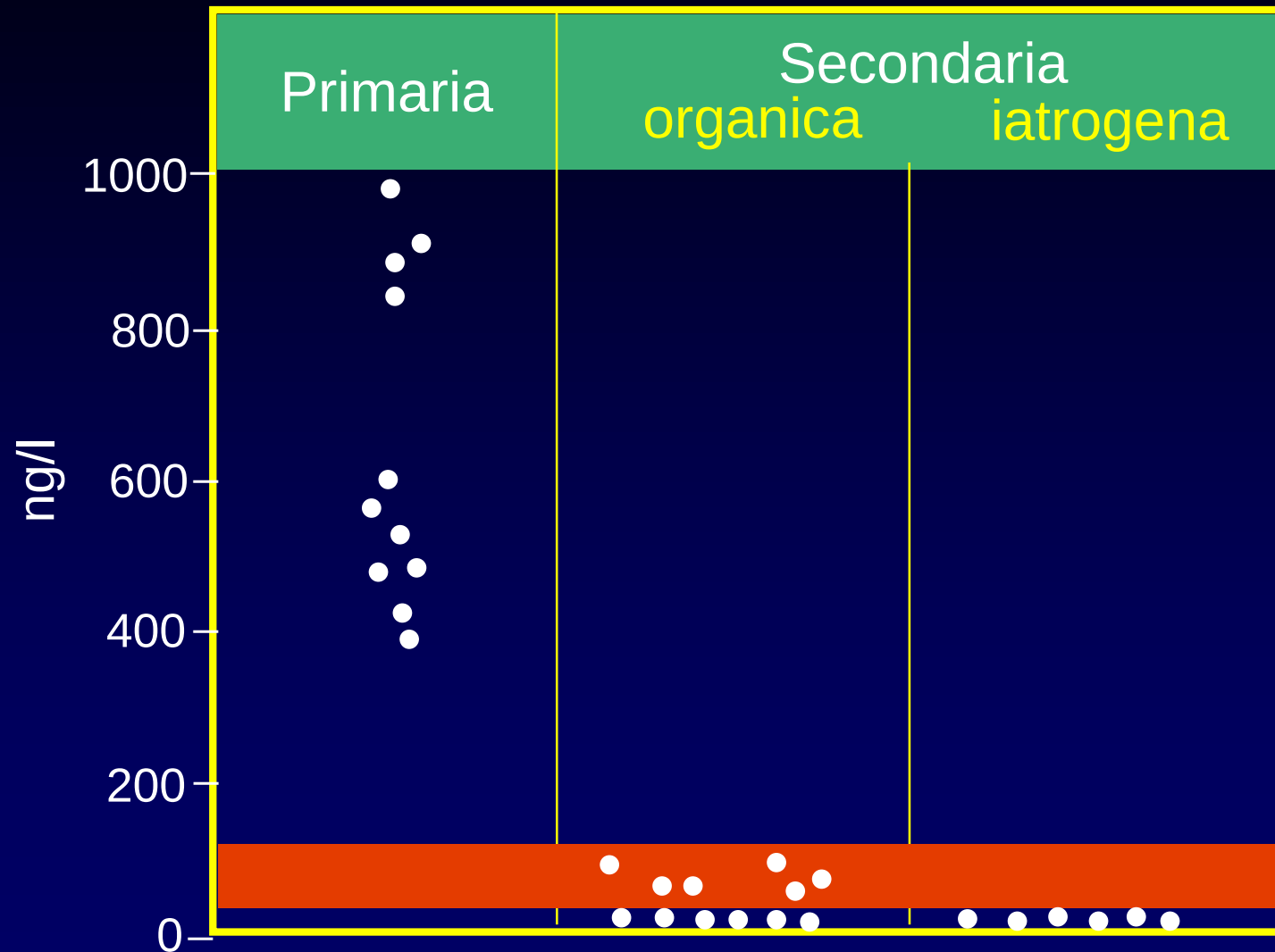
DHEAS

- Sangue: 500-2500 ng/ml

17-OH-progesterone

- Donne fase follicolare: 0.2-1 µg/l
- Donne fase luteale: 0.5-3.5 µg/ml
- Uomini: 0.6-3.0 µg/ml

LIVELLI EMATICI DI ACTH NELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA

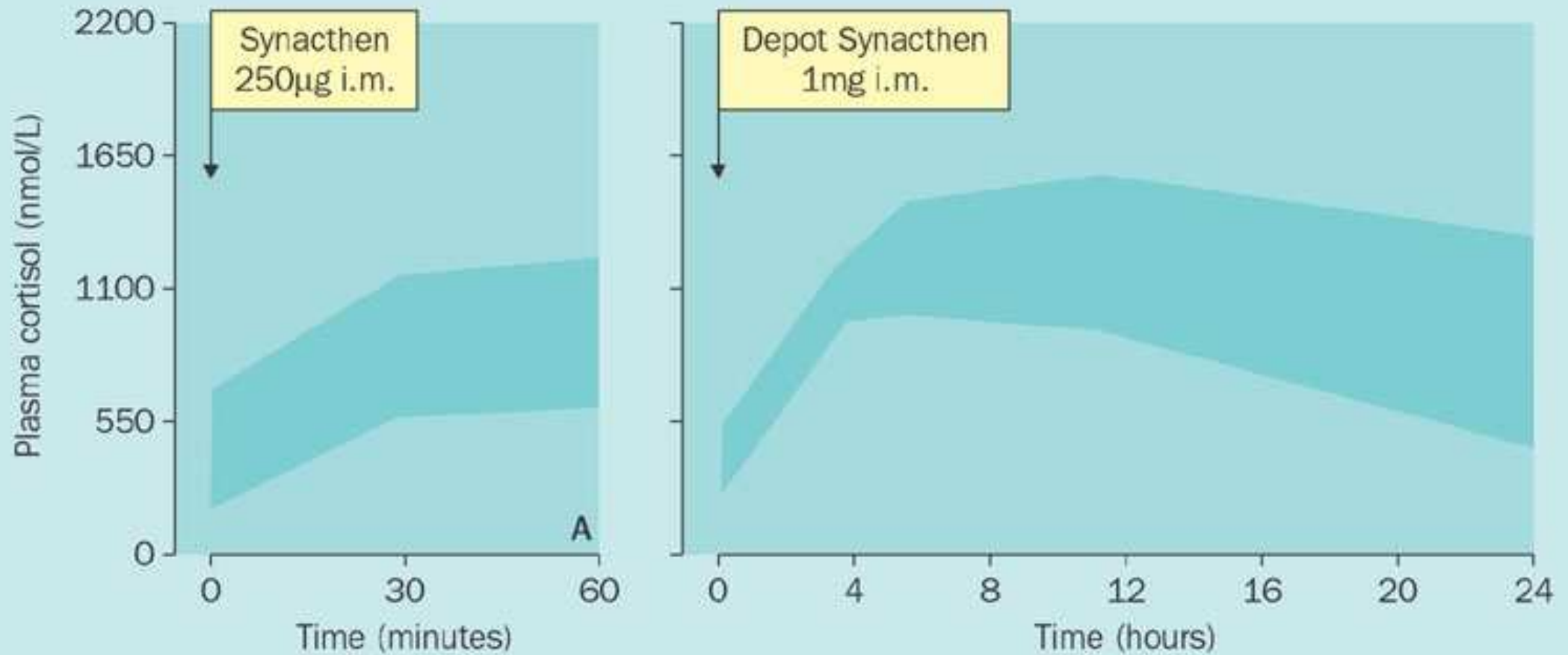


Esplorazione funzionale della secrezione glucocorticoide

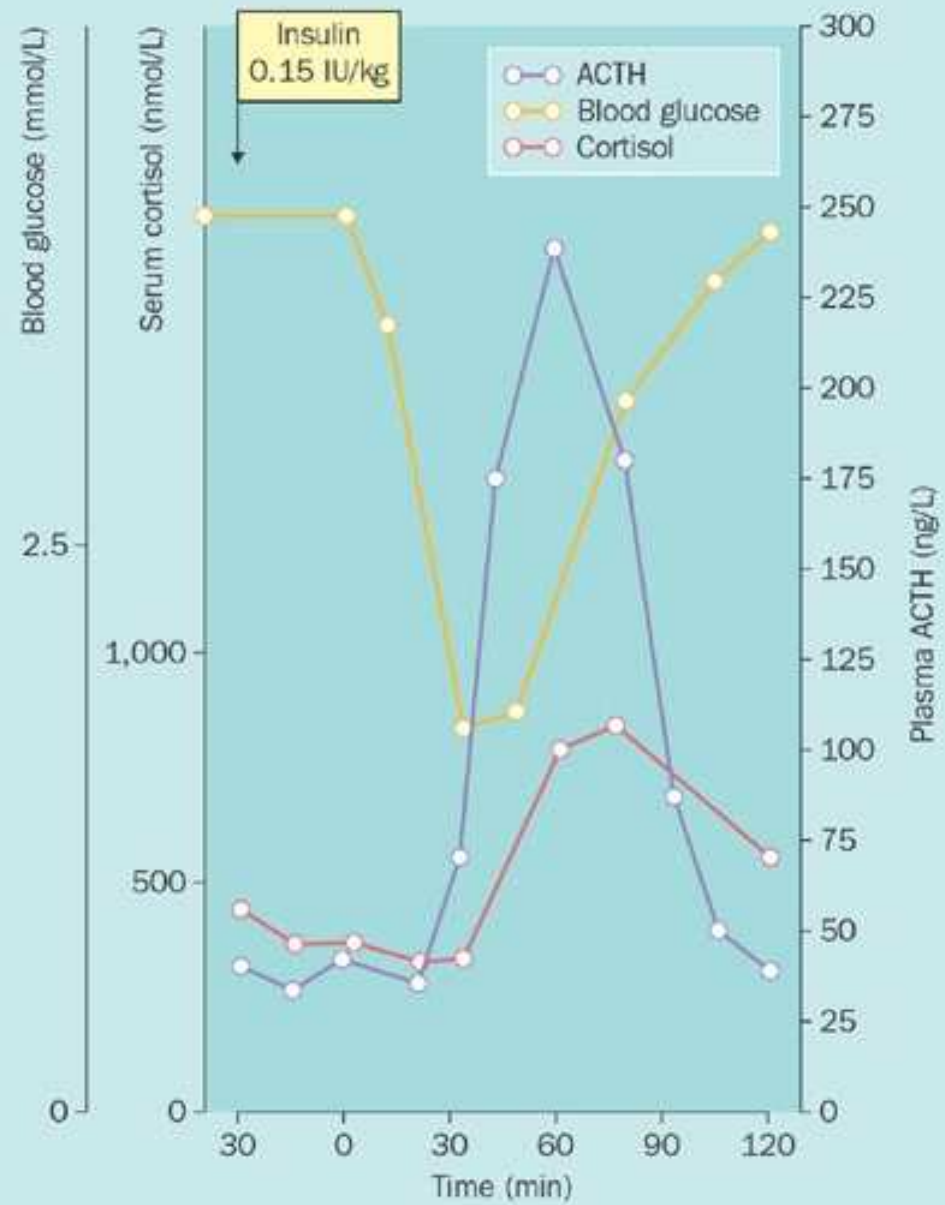
Test di stimolo

Farmaco	Meccanismo	Risposta normale
ACTH (1-250 µg)	Diretto stimolo	Cortisolemia >500 nmol/L (>18µg/dl)
Insulina (0.05-0.1 U/kg)	ipoglicemia	Cortisolemia >500 nmol/L (>18µg/dl)
Metirapone (30µg/kg)	Blocco sintesi 11β-idrossilasi	11 desossicortisolo >7 ng/dl
CRH (1µg/kg)	Stimolo ACTH	ACTH aumenta >50%

Normal responses to tetracosactrin and depot tetracosactrin



Insulin-induced hypoglycemia testing



CRISI SURRENALICA ACUTA

Stato di insufficienza surrenalica acuta dovuto a:

1. stress in paziente con insufficienza surrenalica cronica;
2. distruzione improvvisa delle ghiandole surrenali;
3. sospensione brusca di una terapia steroidea protratta

CLINICA DELL'IPOSURRENALISMO ACUTO

- Aspetto sofferente
- anoressia, nausea, vomito
- confusione mentale
- febbre inspiegabile
- ipotensione (shock ipovolemico)
- ipoglicemia
- (pseudo addome acuto)
- (iperpigmentazione)

CAUSE DI IPOALDOSTERONISMO

- Danno corticosurrenale globale (M. di Addison)
- Deficit enzimatici congeniti (21-idrossilasi)
- Ipoaldosteronismo isolato (deficit enzimatico di aldosterone sintetasi)
- Pseudo-ipoaldosteronismo (deficit recettore, deficit post-recettoriale)
- Deficit renina (danno juxta-glomerulare da IRC, FANS, mieloma, LES, amiloidosi, HIV)

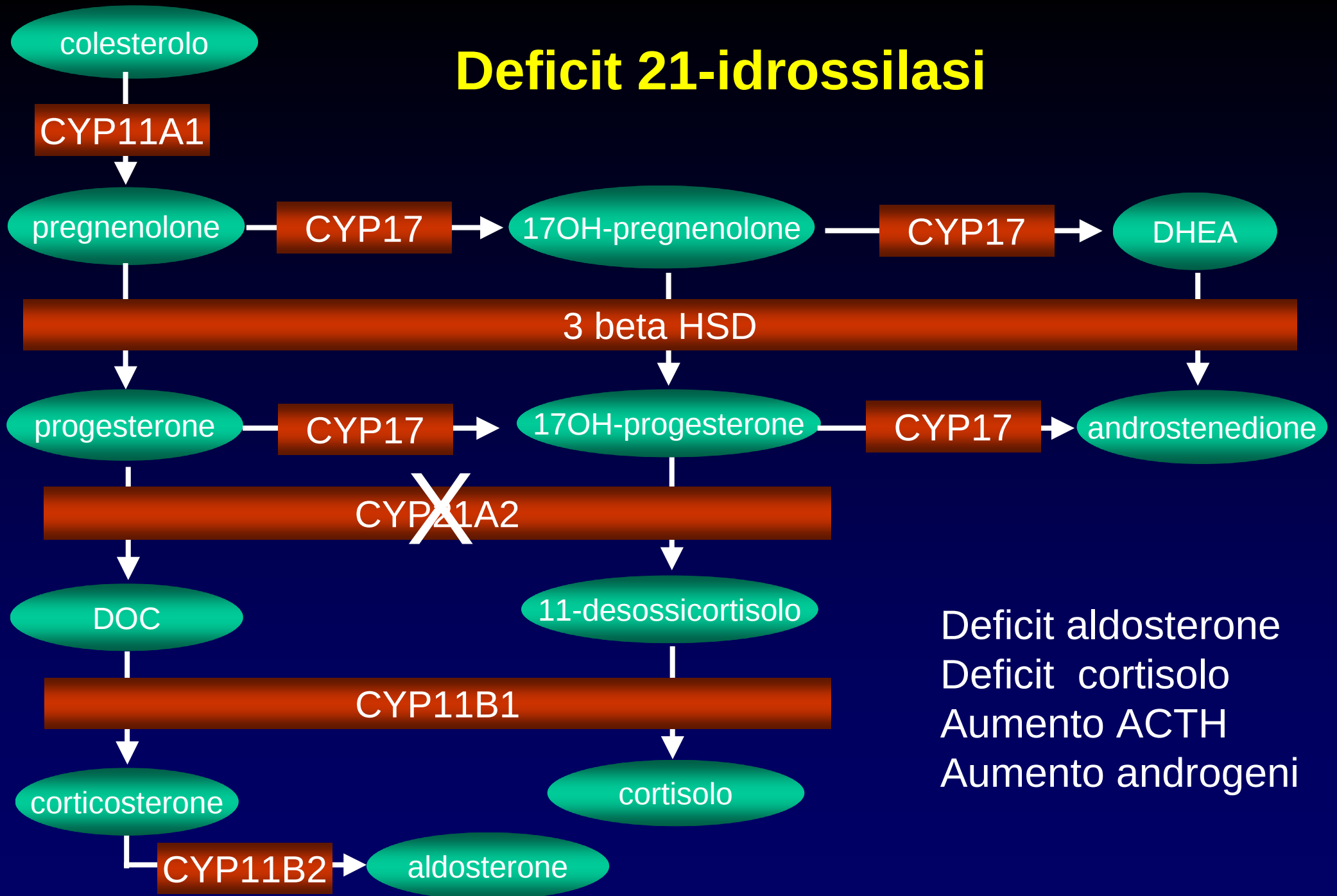
CLINICA DELL'IPOALDOSTERONISMO

- Ipotensione
- Astenia
- (iperpigmentazione)
- Iperkaliemia
- Iponatriemia
- Ipernatriuria

Iperplasia surrenalica congenita

- Difetto enzimatico nella steroidogenesi
- Forme più o meno rare
- Diagnosi alla nascita o nei primi anni di vita ma anche più tardivamente)
- Deficit cortisolo e aumento ACTH
- Ipotensione o ipertensione
- Iperandrogenismo o ipogonadismo

Deficit 21-idrossilasi



Deficit 21-idrossilasi

- 1 su 5-15.000 nati vivi

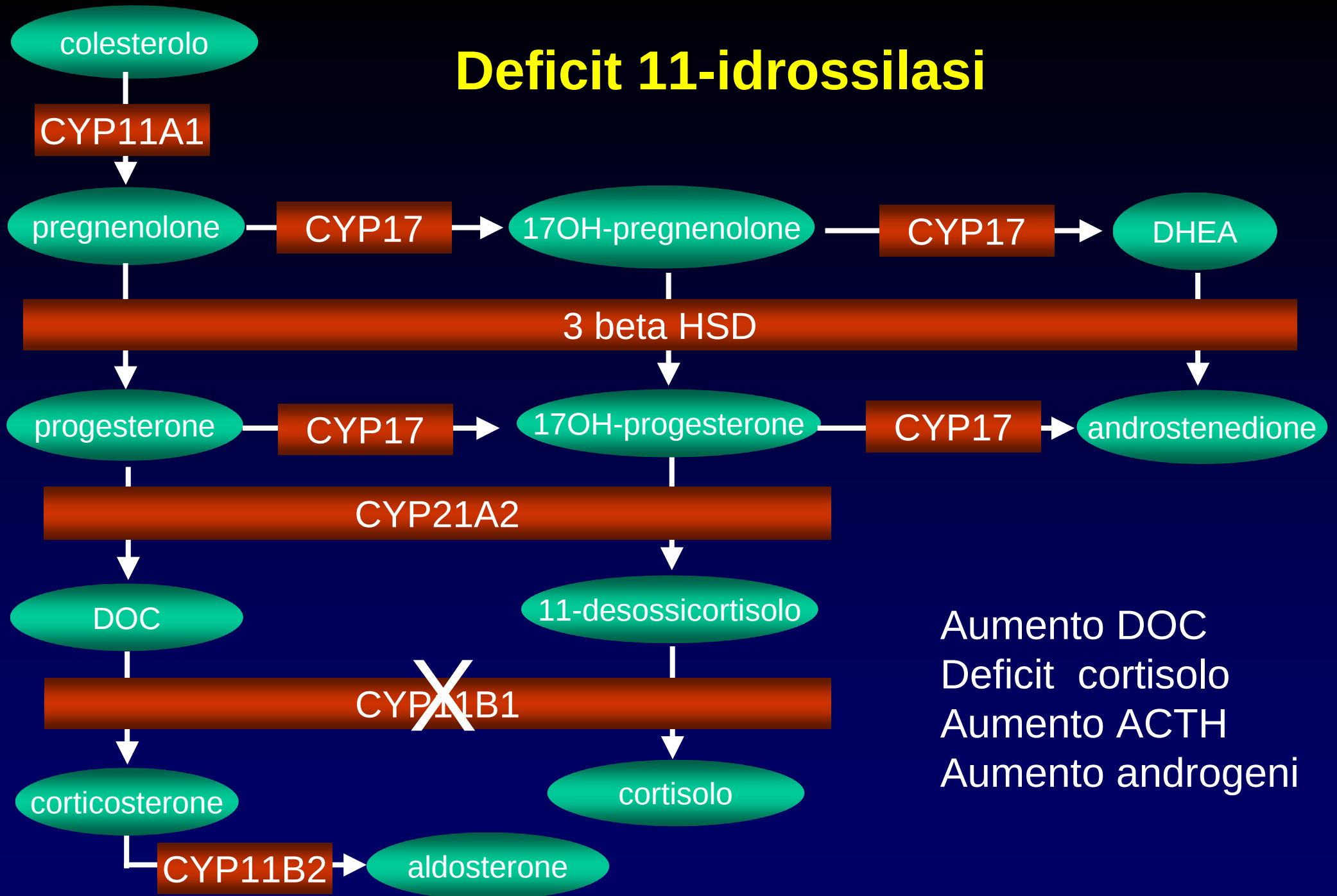
Forme omozigoti

- Virilizzazione (ambiguità sessuale)
 - Perdita di sali e ipotensione
 - Pubertà precoce e bassa statura
 - Irsutismo, amenorrea, alopecia, acne
- Forma a sviluppo tardiva ("late onset" o criptica)

Forme eterozigoti

- Iperandrogenismo (forma simile a PCOS)

Deficit 11-idrossilasi



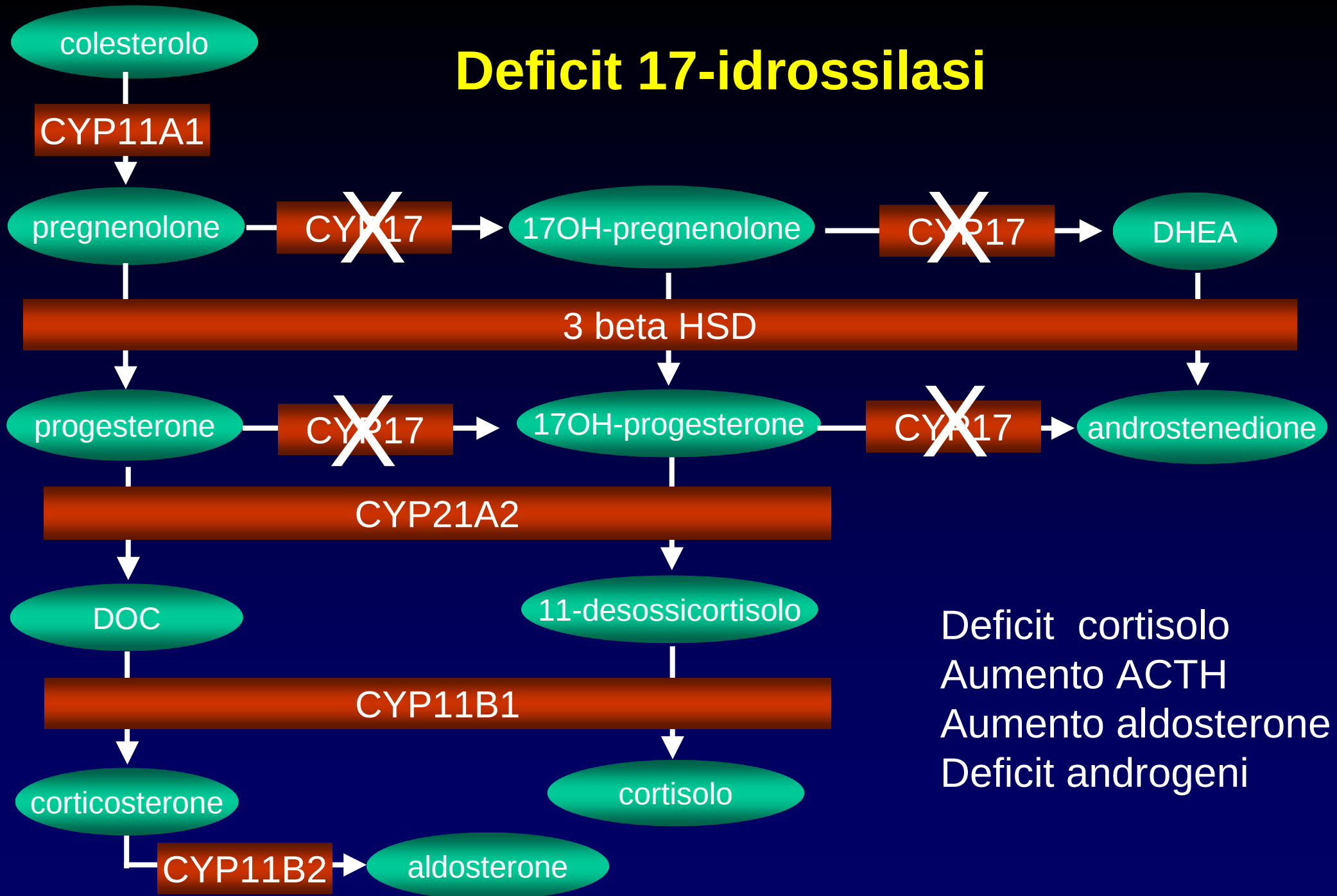
Deficit 11-idrossilasi

- 1 su 100.000 nati vivi

Forme omozigoti

- Virilizzazione (ambiguità sessuale)
- Ipertensione

Deficit 17-idrossilasi



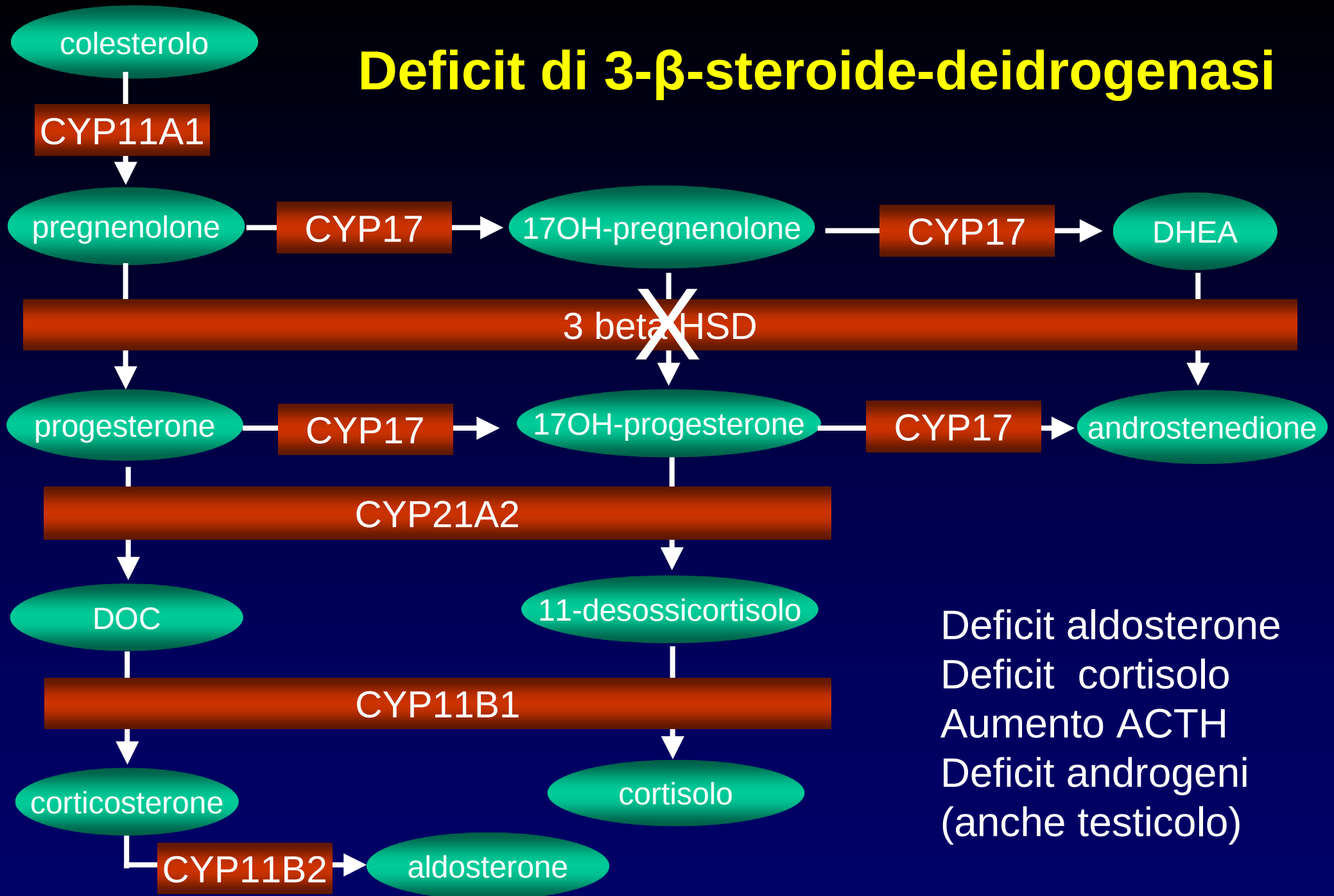
Deficit 17-idrossilasi

- 150 casi descritti

Forme omozigoti

- Ipogonadismo (ipergonadotropo)
- Ipertensione
- Ipotassiemia

Deficit di 3- β -steroidi-deidrogenasi



Deficit di 3- β -steroido-deidrogenasi

Forme omozigoti

- Ipotensione (può mancare)
- Perdita di sali (può mancare)
- Pseudo-ermafroditismo maschile (genitali esterni femminili)
- Virilizzazione nella femmina

Deficit di StAR

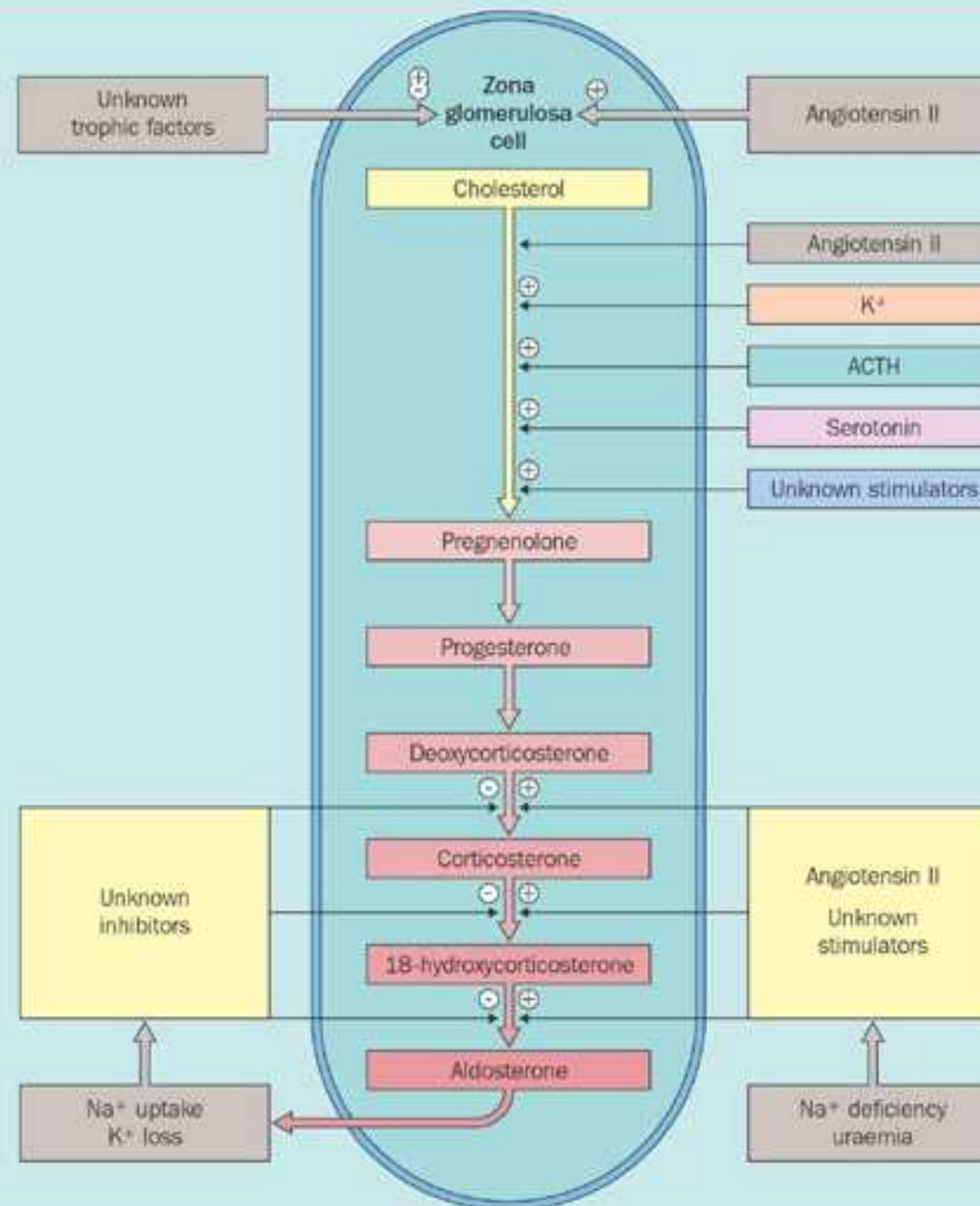
(Steroidogenic Acute Regulatory Protein)

Deficit trasporto colesterolo nel mitocondrio
(Iperplasia congenita lipoidea)

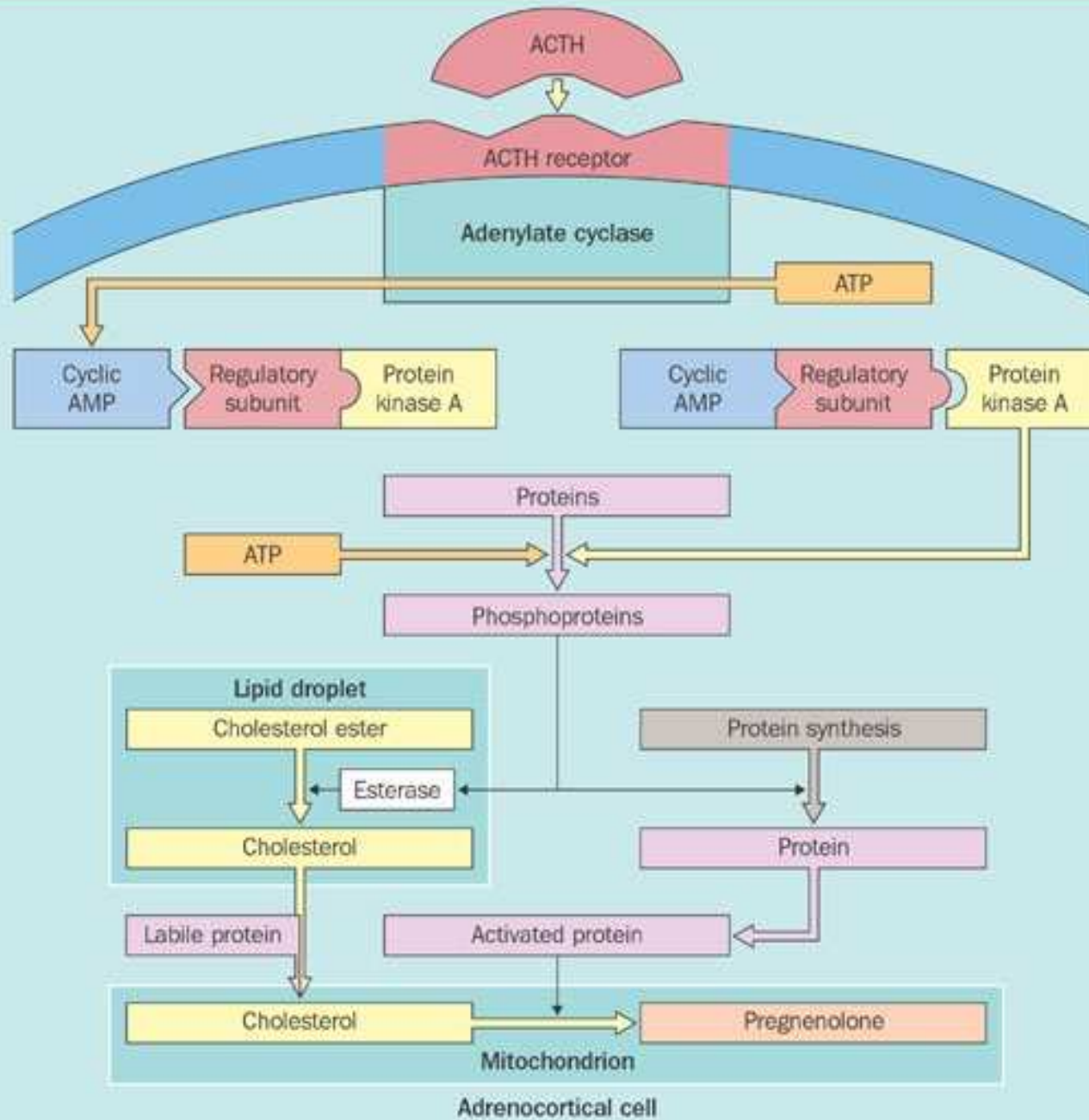
- Insufficienza surrenalica
- Insufficienza gonadica
- Pseudo-ermafroditismo maschile
(genitali esterni femminili)



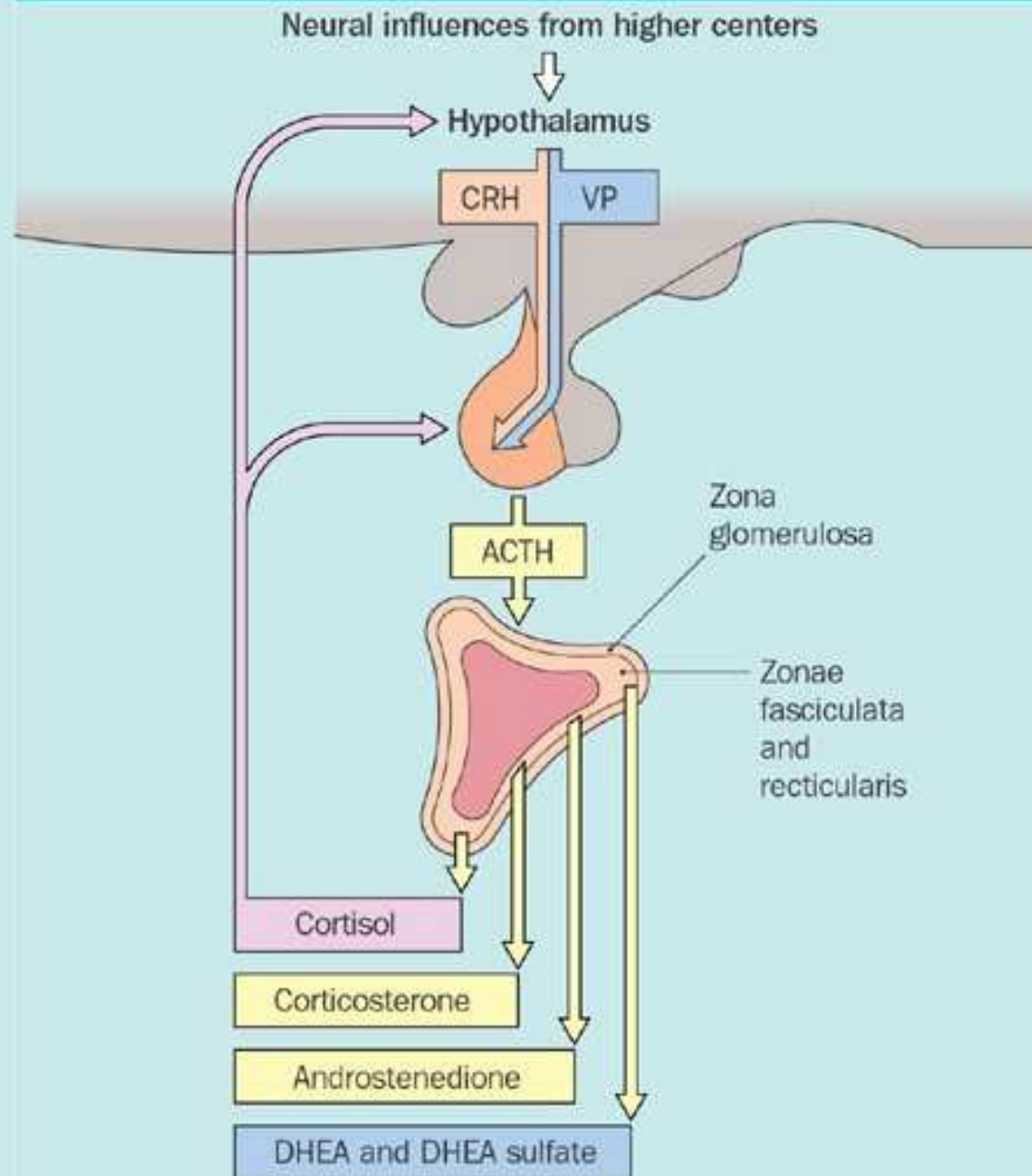
Physiologic factors involved in the control of mineralocorticoid synthesis



Mechanism of action of ACTH on the adrenocortical cell



Neuroendocrine control of steroid secretion from the adrenal cortex



Effetti dei mineralcorticoidi

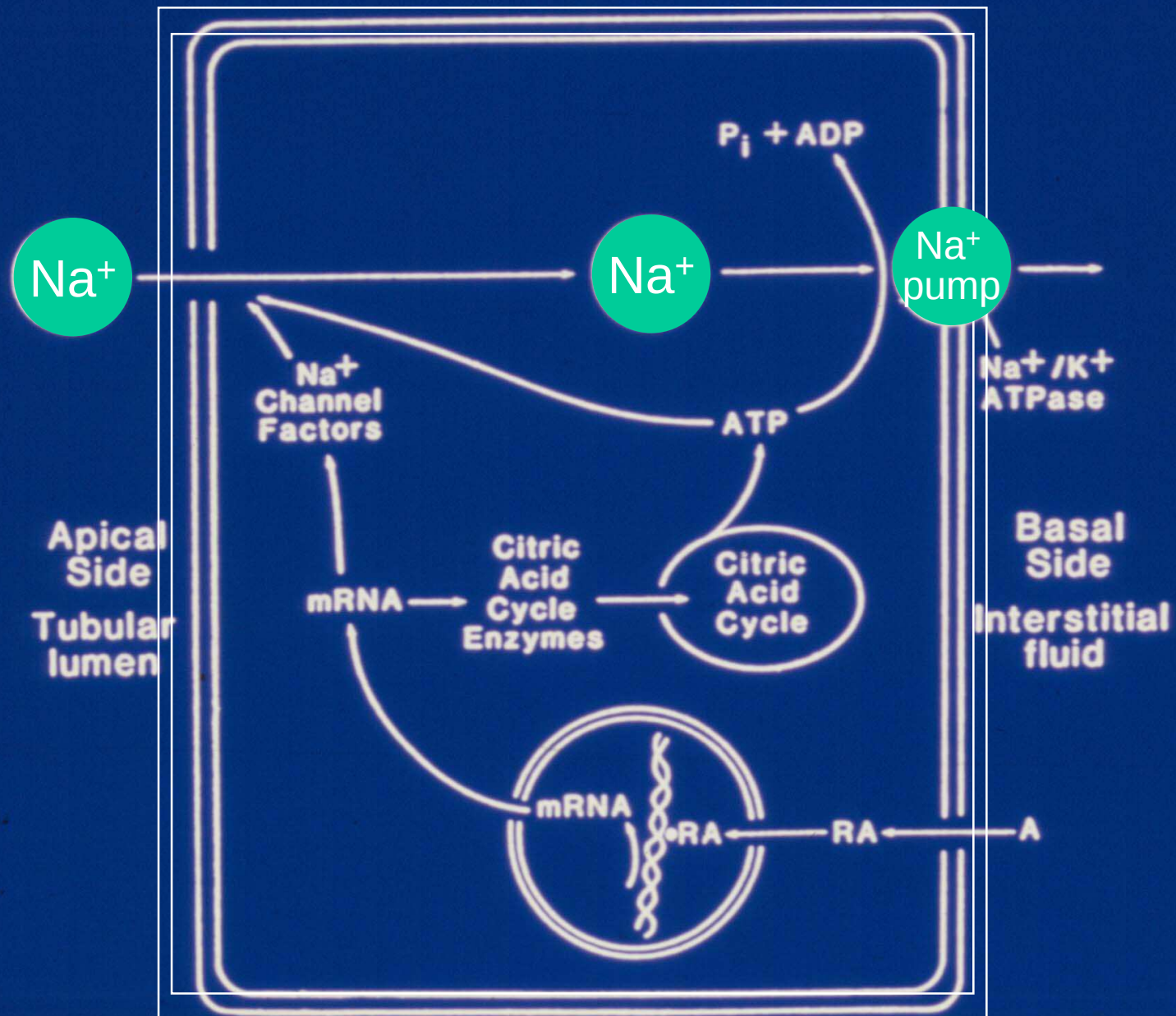
Funzioni:

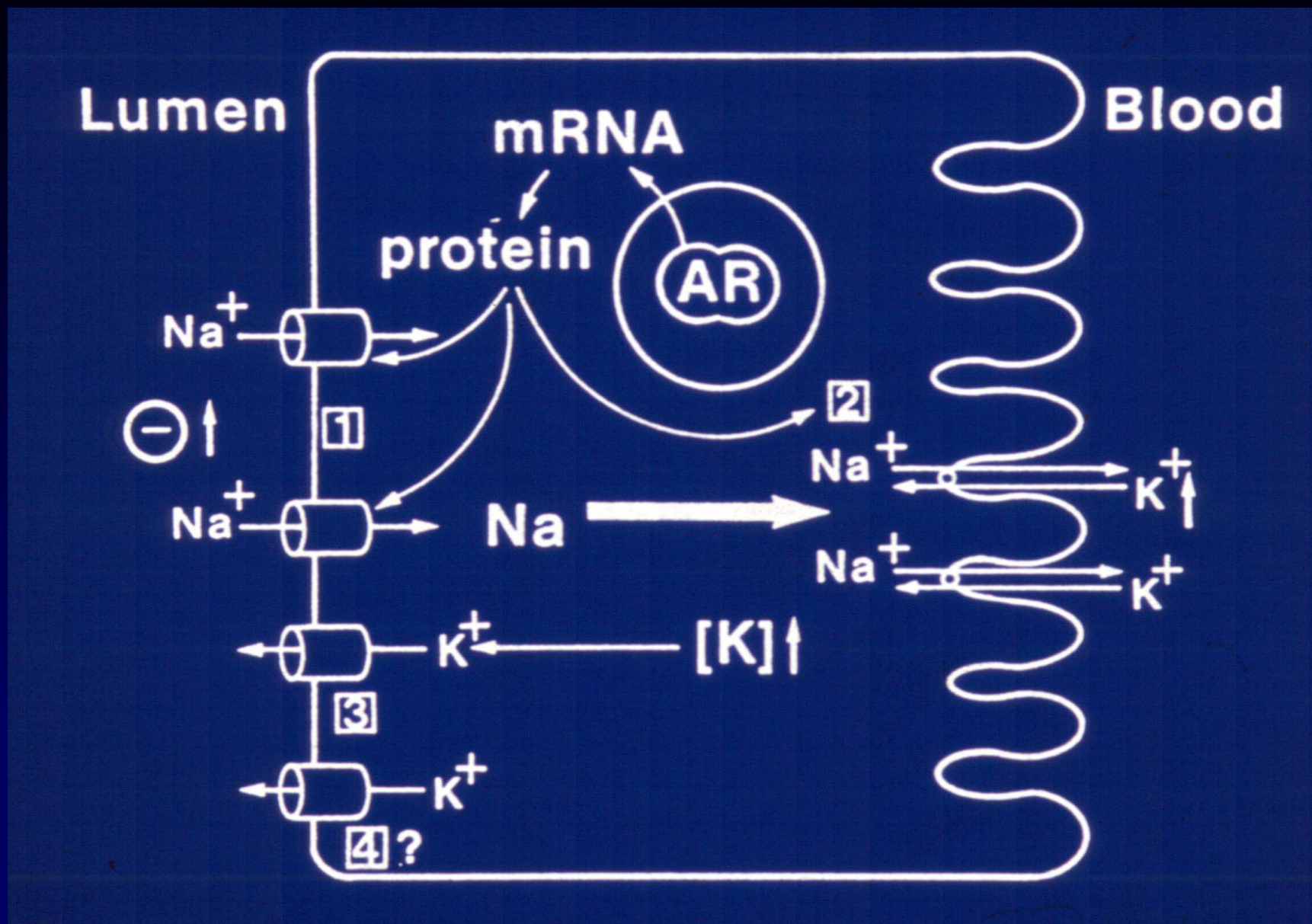
- Regolazione dei liquidi extracellulari
- Metabolismo del potassio

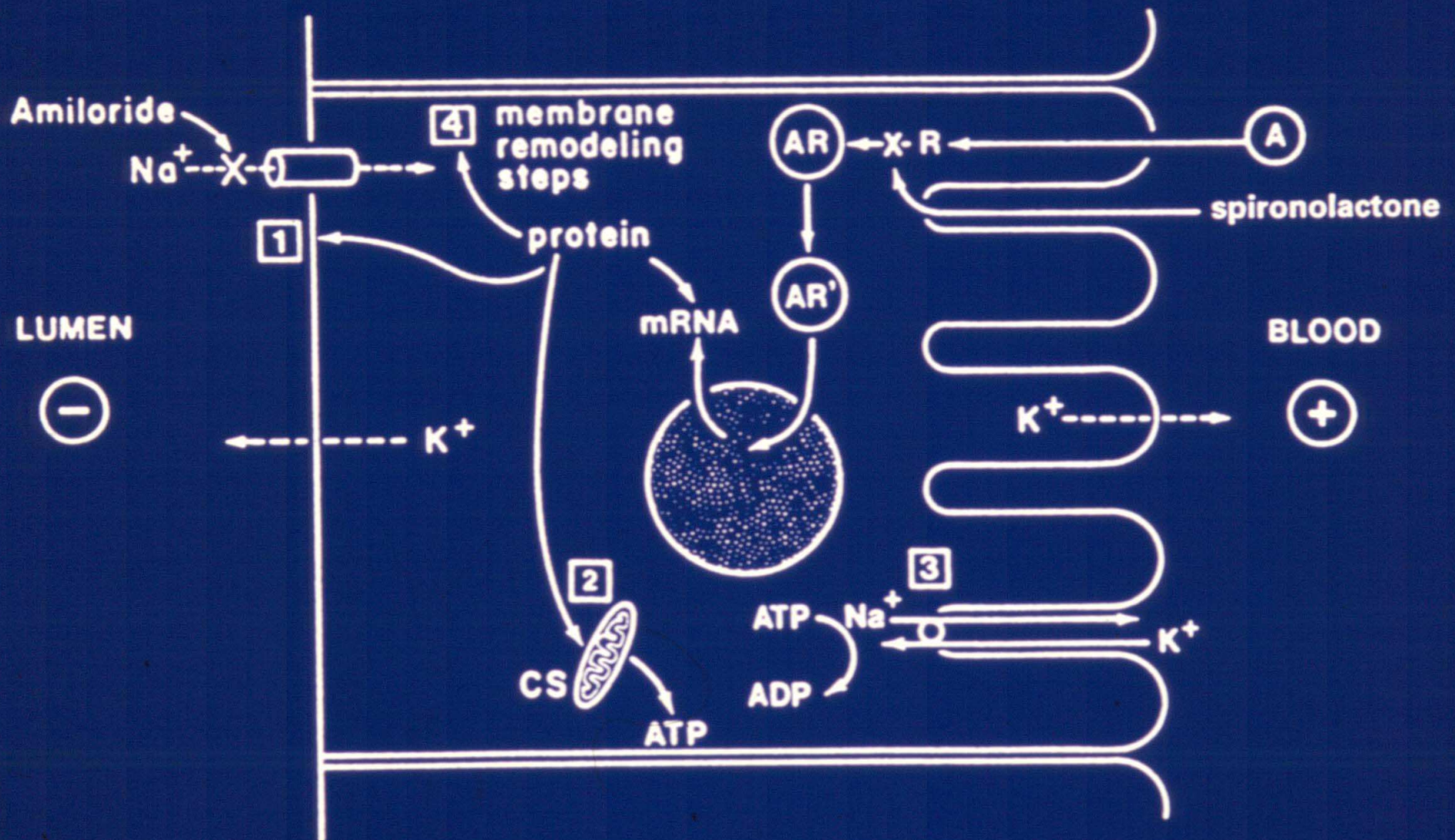
Sede d'azione

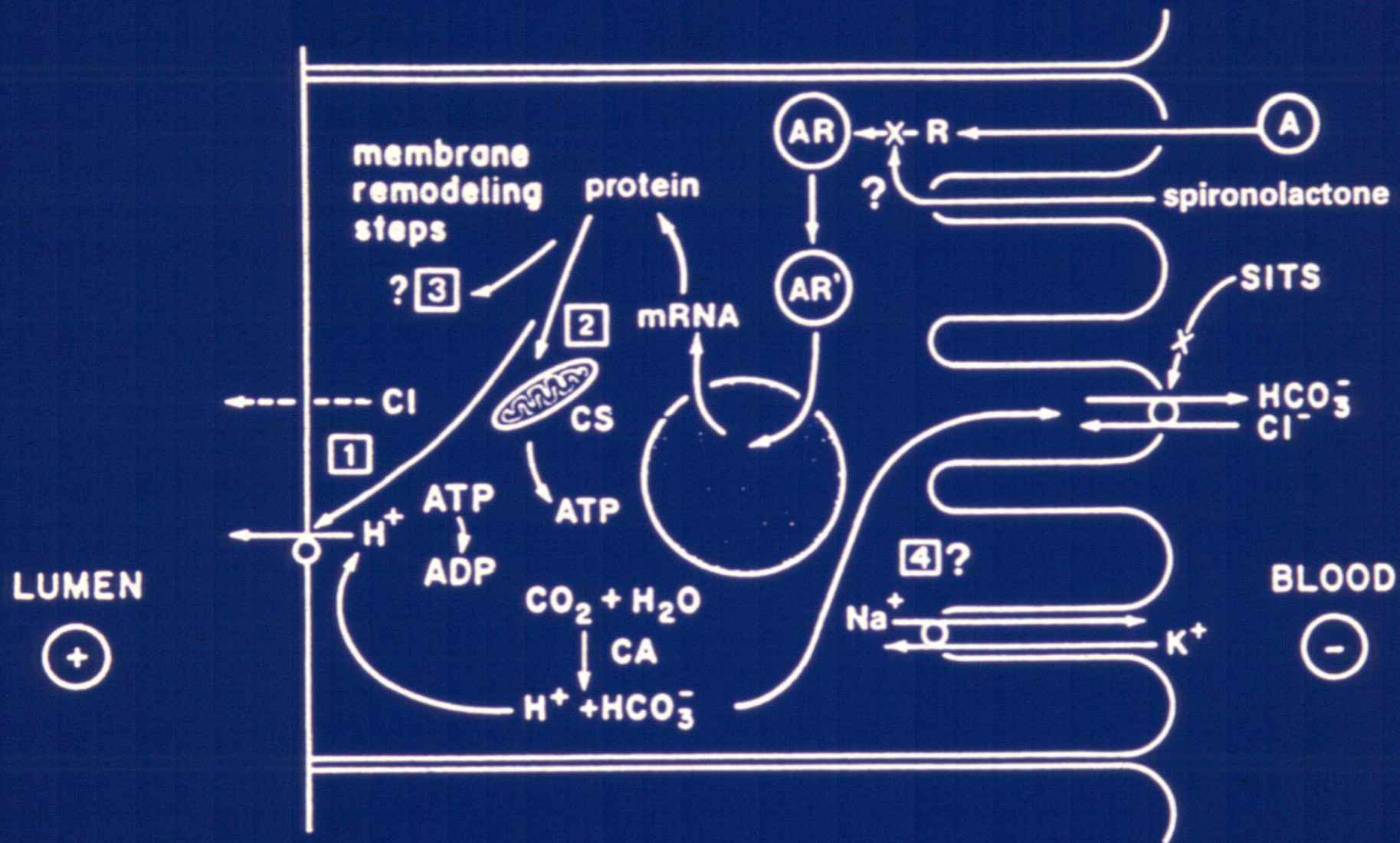
- Cellule epiteliali dei dotti collettori corticali renali dove provocano:
 - riassorbimento di Na (diffusione per gradiente)
 - escrezione di potassio (e H⁺)
 - fenomeno di “escape”: iniziale ritenzione di Na seguita da Natruria
- Cellule non epiteliali (neuroni, miociti, endotelio, muscolo liscio dove provocano
- espressione di geni che regolano fattori di crescita del collagene (GF, TGF, PAI-1 etc..)

Aldosterone Action and Sodium Transport

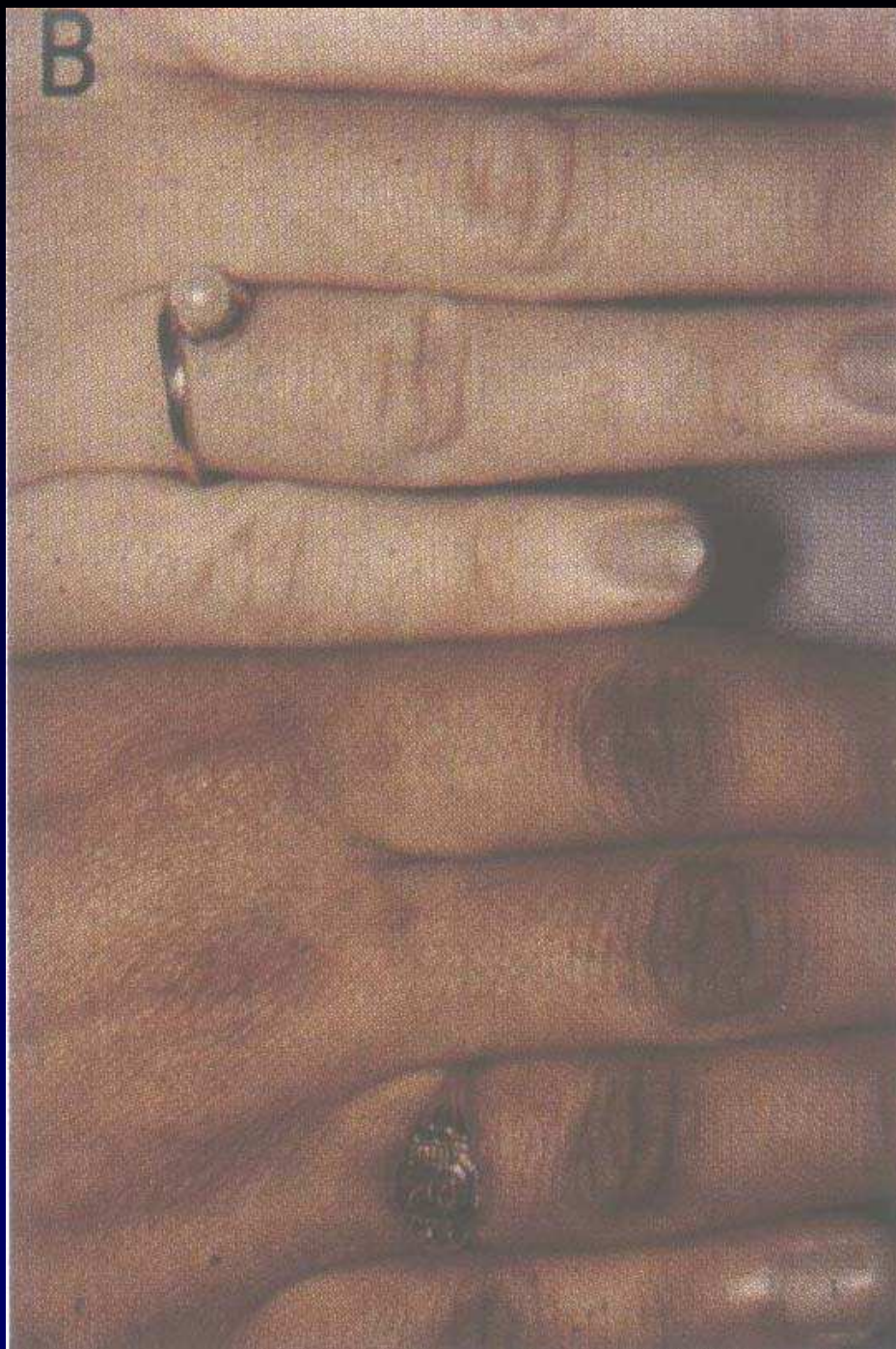


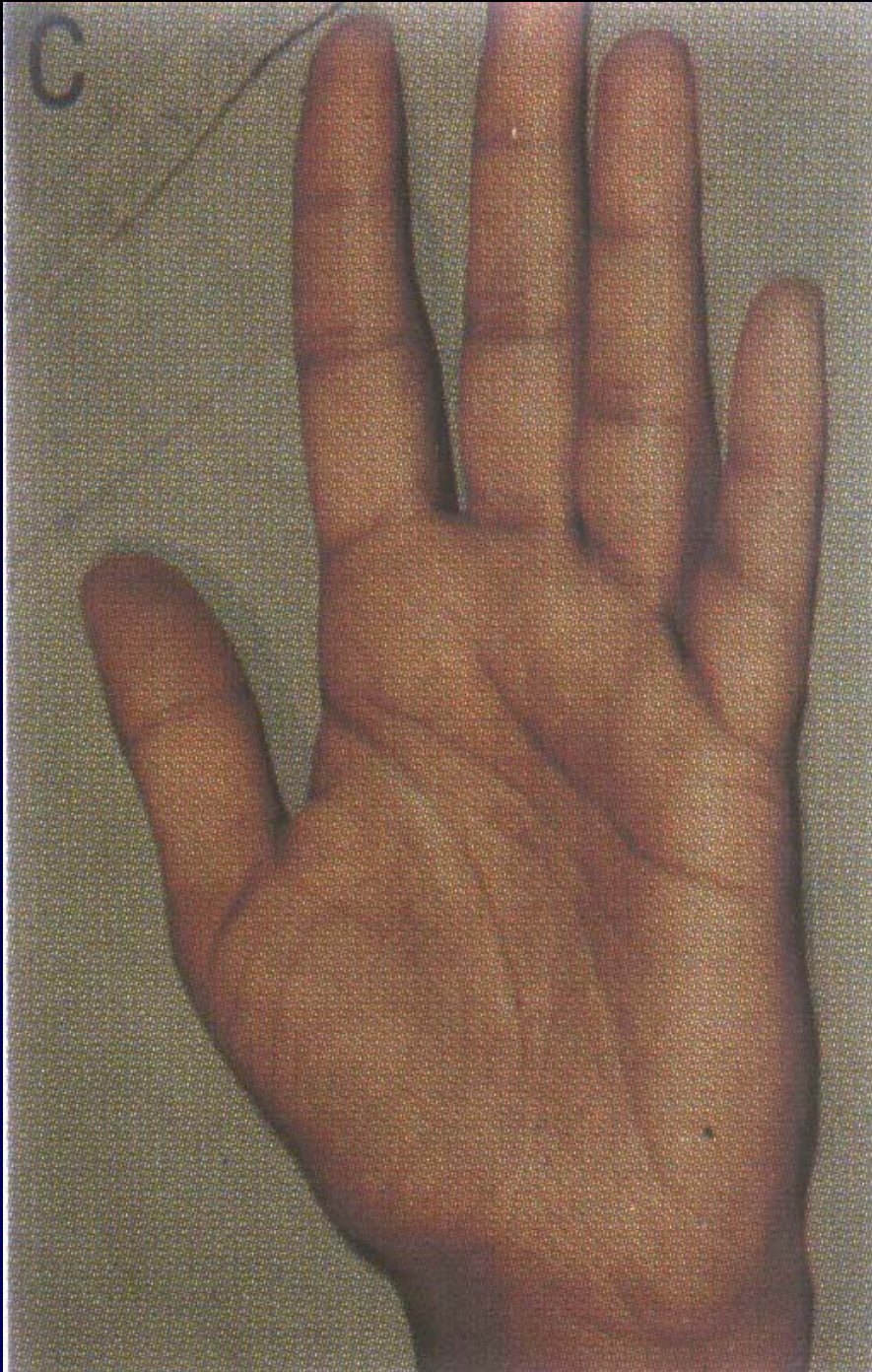


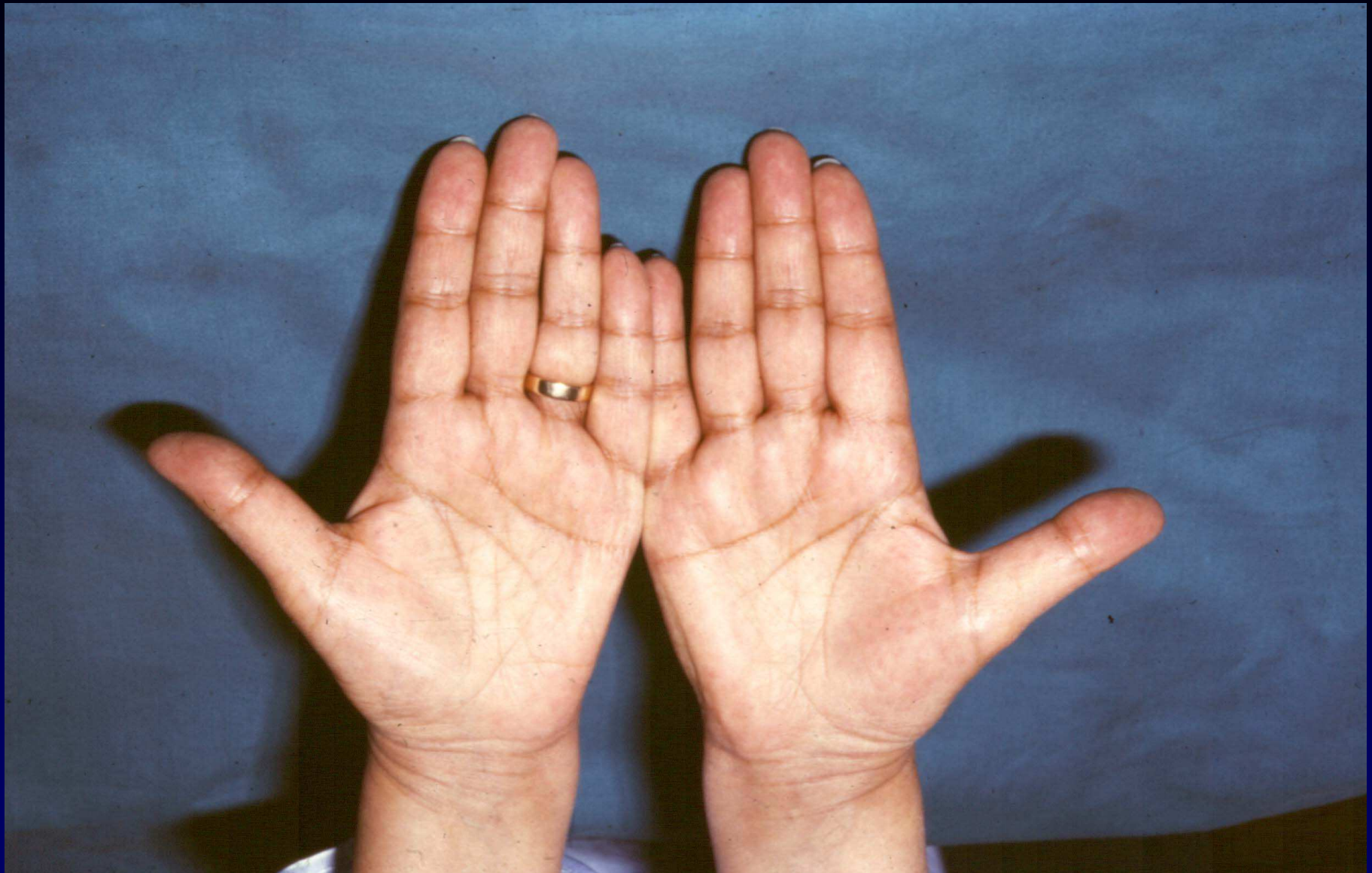














CAUSE DI IPOALDOSTERONISMO

CRONICO

- Autoimmunità
- TBC
- Farmaci, chirurgia
- Neoplasie
- Micosi
- Emorragia
- Emocromatosi
- Difetti congeniti (deficit enzimatici, resistenza all'ACTH)

ACUTO

- Stress in paziente con iposurrenalismo cronico
- Emorragia bilaterale
- Sospensione brusca terapia steroidea
- Exeresi adenoma secernente

INSUFFICIENZA SURRENALICA CRONICA

Terapia

Cortisone acetato:

~35 mg/die (2/3 + 1/3) + eventualmente mineralcorticoidi

Adeguare le dosi in corso di stress

Attenzione ai farmaci associati

INSUFFICIENZA SURRENALICA ACUTA

Terapia

Cortisolo:

- 100 mg e.v. x 4 il primo giorno
- 50 mg e.v. dal 2° giorno salvo complicazioni
- terapia di mantenimento dal 4°-5° giorno

Infusione di fisiologica e glucosata

Correzione dei fattori precipitanti

Angiotensina II, K⁺



GLOMERULOSA

Progesterone



Aldosterone

ACTH/?



FASCICOLATA

Progesterone



18-OH Corticosterone
18-OH DOC



17OH
Progesterone



Cortisolo