

IPOFISI - ADENOIPOFISI

1. Fisiologia dei glucocorticoidi
2. Eccesso di glucocorticoidi/Morbo di Cushing

Glicocorticoidi sono ormoni steroidei di origine surrenalica, chiamati così perché inducono un aumento della glicemia. Essi comprendono il cortisolo e corticosterone (meno attivo).

**ZONA GLOMERULARE**

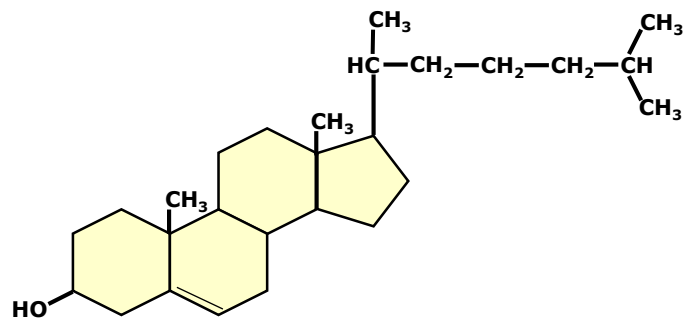
Aldosterone sintasi

ZONA FASCICOLATA

17α-Idrossilasi

ZONA RETICOLARE

17,20 liasi

**COLESTEROLO**

Colesterolo desmolasi

PREGNENOLONE

17α-Idrossilasi

3βHSD

PROGESTERONE

17α-Idrossilasi

21-Idrossilasi

11DEOSSICORTICOSTERONE

11β-Idrossilasi

CORTICOSTERONE

Aldosterone sintasi

ALDOSTERONE**17OHPREGNENOLONE**

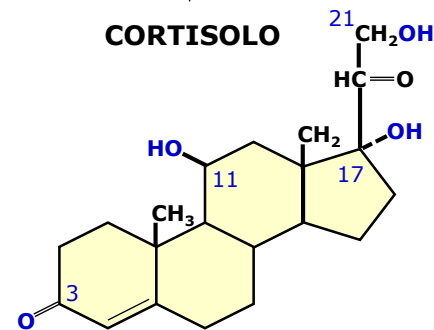
3βHSD

17OH PROGESTERONE

21-Idrossilasi

11DEOSSICORTISOLO

11β-Idrossilasi

CORTISOLO

4Pregnen-11β,17α,21-triol-3,20-dione

17,20 liasi

DEIDROEPIANDROSTERONE

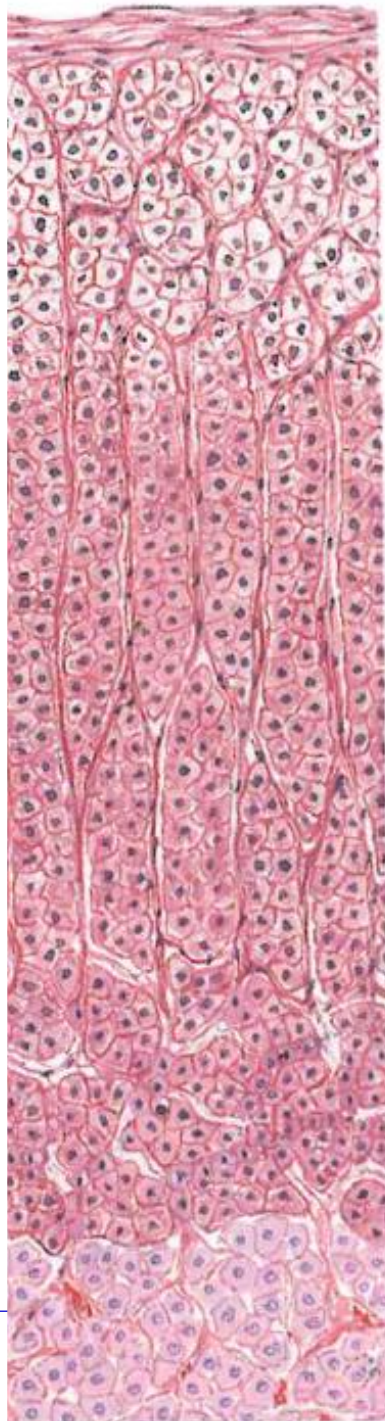
3βHSD

ANDROSTENEDIONE

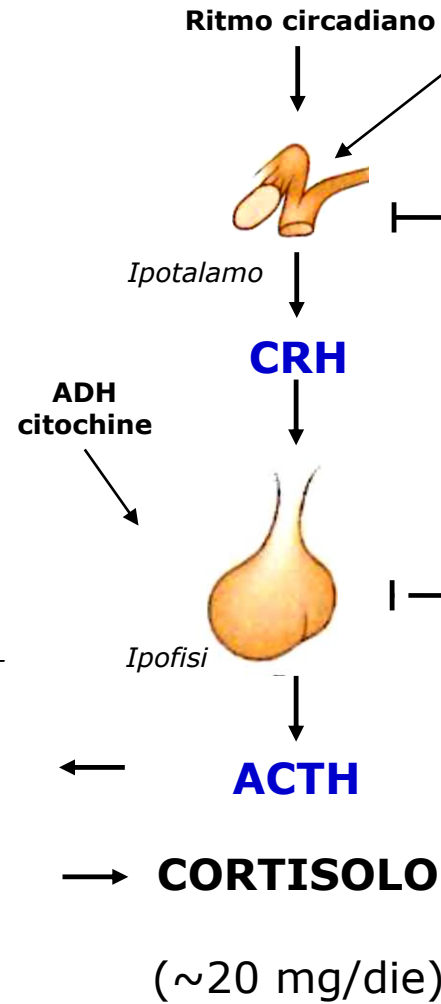
17βHSD

TESTOSTERONE

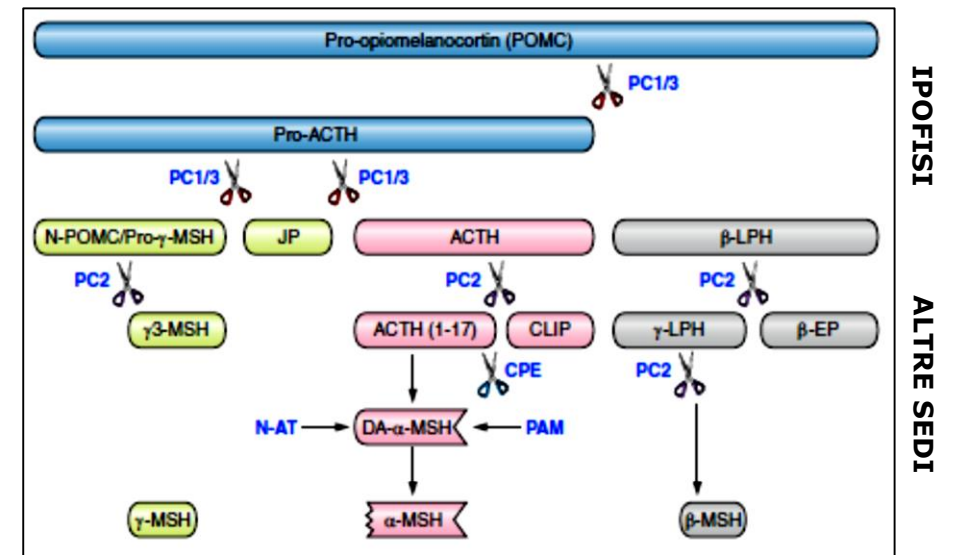
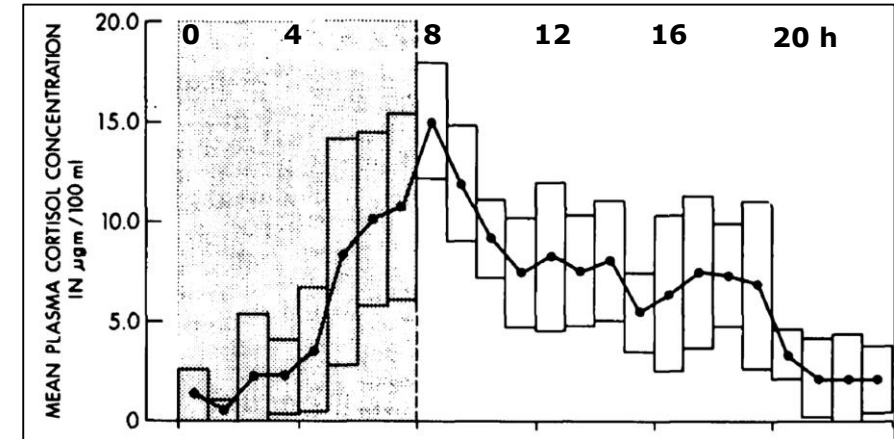
ANG II
POTASSIO
(ACTH)
ALDOSTERONE

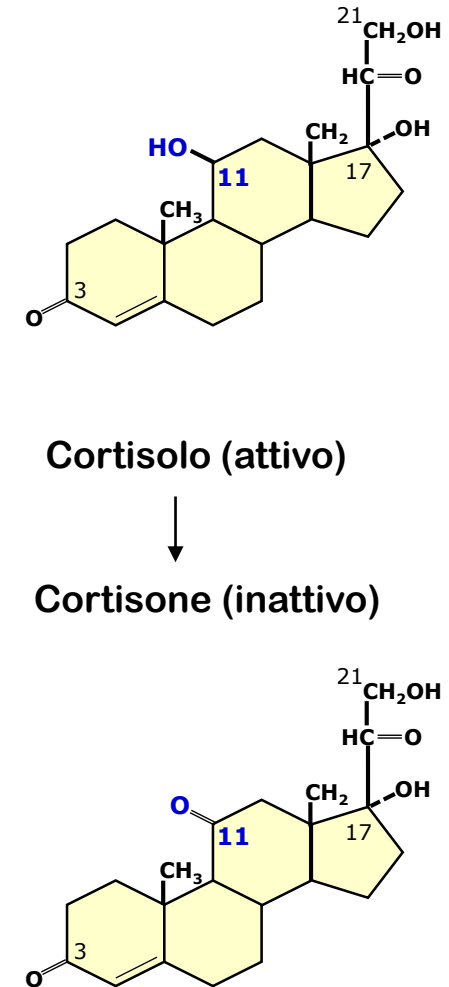
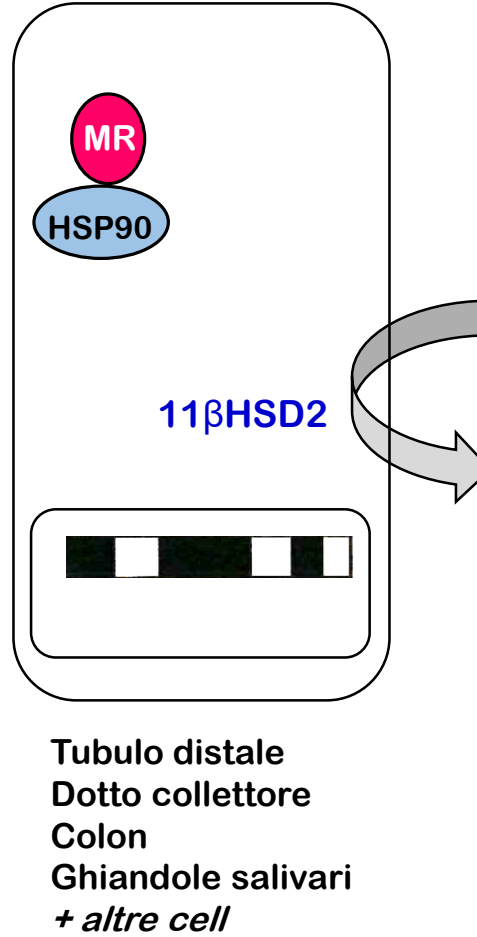
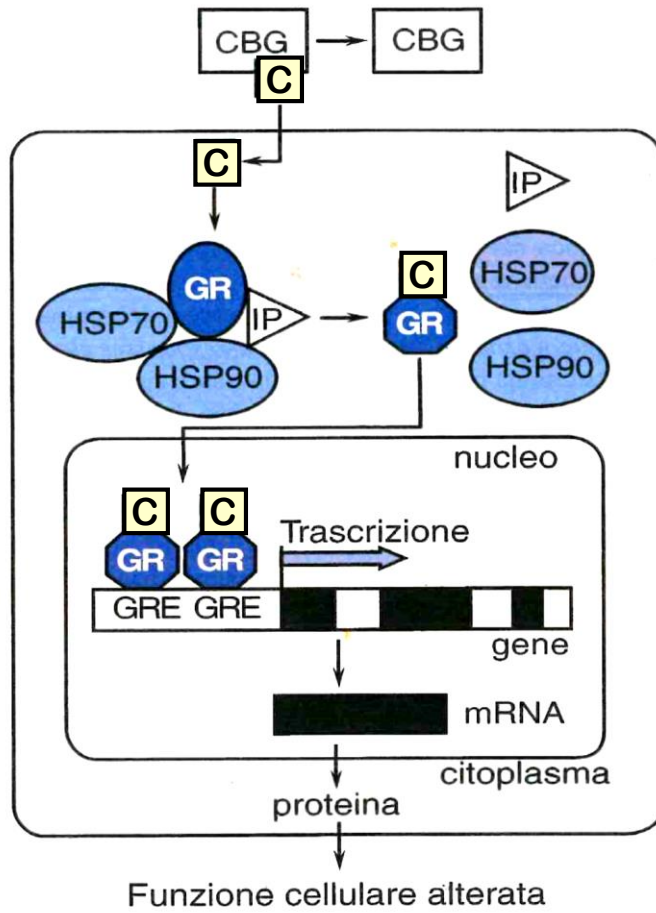


ACTH
ANDROGENI

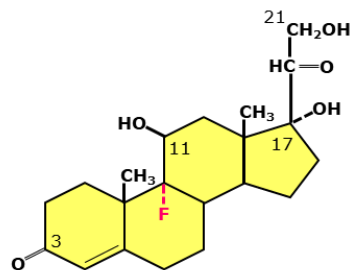


Eventi stressanti
(Chirurgia, trauma, esercizio
fisico, ipoglicemia
ipotensione)

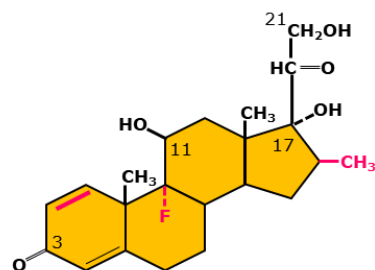




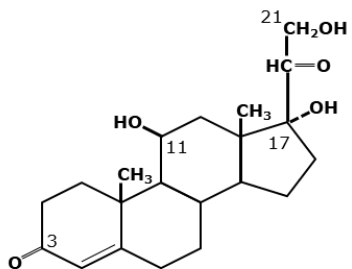
Metabolismo glucidico *DIABETE	Stimolazione gluconeogenesi epatica Aumento degli enzimi gluconeogenetici (↑ PECK e glucosio-6-fosfatasi) Aumento della mobilitazione di AA (alanina glutammina) dai tessuti extraepatici Riduzione utilizzo glucosio Riduce la traslocazione di GLUT4 Antagonizzazione effetti insulina (↓ IRS1 e PI3K) Aumenta gli FFA con ulteriore antagonizzazione dell'insulina
Metabolismo proteico *MIOPATIA *RISCHIO TVP	Riduzione sintesi proteica e aumento catabolismo tessuti extraepatici Riduzione trascrizione genica e sintesi proteica (blocco fosforilazione Akt) Riduzione divisione cellulare e proliferazione (↑ p21, p27, p57 ↓ G1 cicline/CDK) Nel muscolo aumenta l'attività lisosomiale/catepsine, mobilitazione AA Nel muscolo induce apoptosi fibre glicolitiche (tipo II) Aumento della sintesi proteica epatica Aumento trasporto AA al fegato Aumento trascrizione genica e sintesi proteica (es. fibrinogeno)
Metabolismo lipidico *OBESITA'	Mobilizzazione e ossidazione FFA nei tessuti periferici ↓ α-glicerofosfato è necessario per il mantenimento TG nella cellula Aumento di tessuto adiposo addominale centrale (*espressione GR β11HSD1) Aumento espressione C/EBP PPARγ
Flogosi * Effetto anti-infiammatorio	Stabilizzazione membrane lisosomiali Riduzione permeabilità capillare (ridotto rilascio enzimi proteolitici) Riduzione migrazione leucocitaria (ridotta produzione di PGE LKT, ridotta espressione molecole di adesione) Riduzione produzione linfocitaria (linfocitopenia eosinopenia) Riduzione rilascio di citochine (interleukine, TNF)



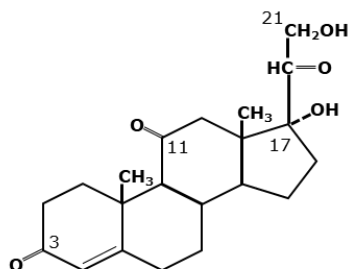
Fludrocortisone



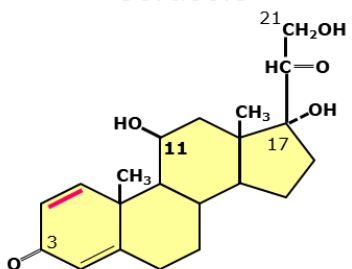
Desametasone



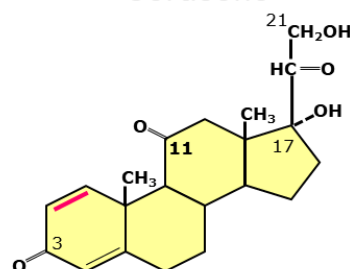
Cortisolo



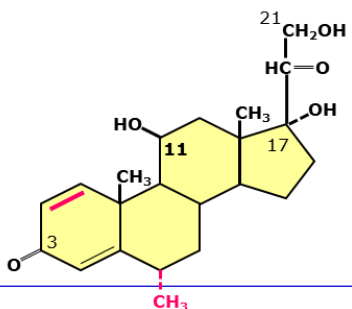
Cortisone



Prednisolone



Prednisone



Metil-Prednisolone

Composto	Potenza anti-inflammatoria	Capacità sodio-ritentiva	Soppressione HPA	Durata d'azione	Dose equivalente
Cortisolo	1	1	1	Breve	20
Cortisone	0.8	0.8	1	Breve	25
Prednisolone	4	0.8	4	Intermedia	5
Prednisone	4	0.8	4	Intermedia	5
Metilprednisolone	5	0.5	4	Intermedia	4
Fludrocortisone	10	125	-	Breve	-
Desametasone	25	0	17	Lunga	0.75

>30 mg idrocortisone= 7.5 mg prednisolone = 0.75 mg desametasone

< 3 settimane

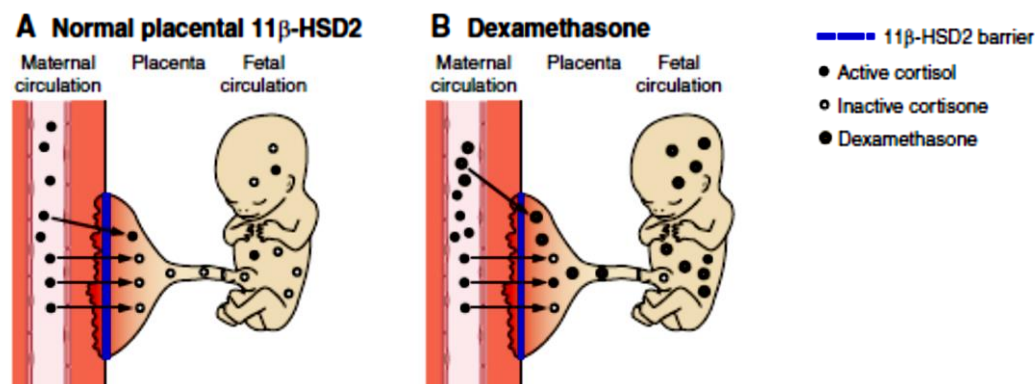
Sospendere

> 3 settimane

In 5 giorni ridurre a 20 mg HC (o 5 mg PRED o 0.5 DEX)

In 30 giorni ridurre a 10 mg HC (o 2.5 mg PRED o 0.25 DEX)

Effettuare ACTH test



Eccesso di glicocorticoidi

Eccesso di glicocorticoidi: definizioni (I)

Sindrome di Cushing quadro clinico legato ad una esposizione prolungata a livelli elevati di glucocorticoidi endogeni (o corticosteroidi di sintesi).

Ipercorticosurrenalismo endogeno 2-3 casi/milione/anno.

1912 *Harvey Cushing* descrisse una donna di 23 anni che presentava obesità irsutismo e amenorrea e nel 1932 ipotizzò che tale quadro fosse legato ad un tumore ipofisario con conseguente iperplasia surrenalica

Morbo di Cushing ipercorticosurrenalismo legato a anomala secrezione ipofisaria di ACTH

Eccesso di glicocorticoidi: cause (II)

Cause ACTH-dipendenti

Morbo di Cushing
Secrezione ectopica di ACTH
Secrezione ectopica CRH
Iperplasia macronodulare surrene

Cause ACTH-indipendenti

Adenoma (o carcinoma) surrene
PPNAD e Carney Complex
Mc-Cune Albright syndrome
AIMAH (recettori aberranti)

Farmaci

Pseudo-Cushing

Alcolismo
Depressione Anoressia
Obesità
Gravidanza

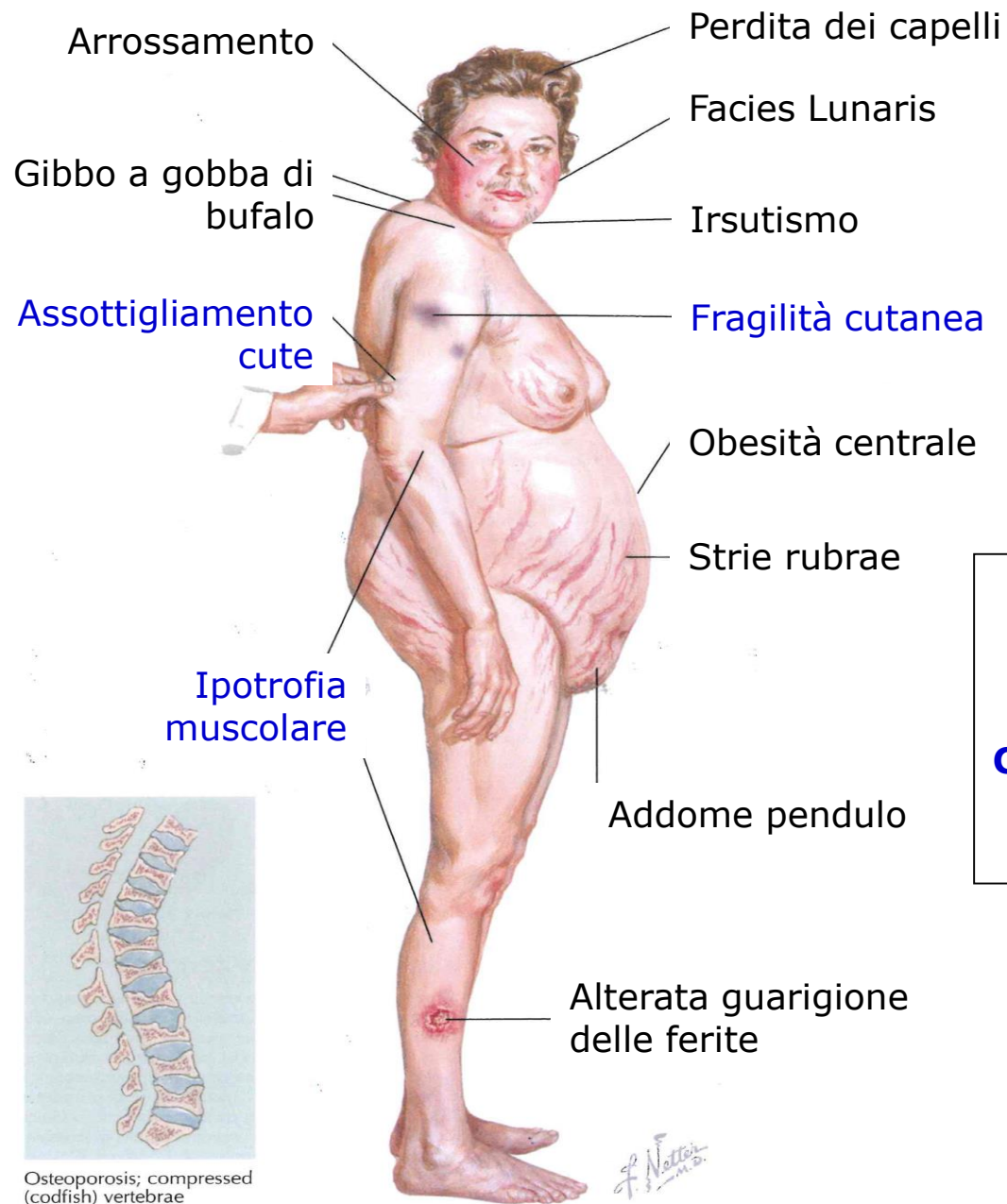


TABLE III—DISCRIMINANT INDICES OF CLINICAL FEATURES IN CUSHING'S SYNDROME

Clinical feature	Discriminant index in series	
	Present	Collected
Bruising	10·3	10·5
Myopathy	8·0	7·1
Hypertension	4·4	5·1
Plethora	3·0	3·6
Oedema	2·9	3·3
Hirsutism in women	2·8	2·7
Red striae	2·5	3·1
Menstrual irregularity	1·6	1·6
Truncal obesity	1·6	..
Headaches	1·3	1·1
Acne	0·9	..
Generalised obesity	0·8	..
Impaired glucose tolerance	0·7	0·7

Per la diagnosi di Cushing:

Ecchimosi (> 1 cm)
Cigarette paper-thin skin <2mm
Osteoporosi

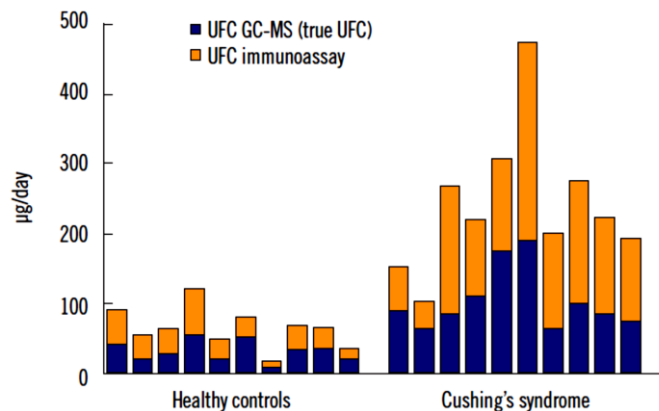


Eccesso di glicocorticoidi: diagnosi (III)

1.

24-h UFC (≥ 2 tests) Overnight 1-mg DST Late night salivary cortisol (≥ 2 tests)

Consider caveats for each test (see text)
Use 48-h, 2-mg DST in certain populations (see text)



Drugs that accelerate dexamethasone metabolism by induction of CYP 3A4

Phenobarbital
Phenytoin
Carbamazepine
Primidone
Rifampin
Rifapentine
Ethosuximide
Pioglitazone

Drugs that impair dexamethasone metabolism by inhibition of CYP 3A4

Aprepitant/fosaprepitant
Itraconazole
Ritonavir
Fluoxetine
Diltiazem
Cimetidine

Drugs that increase CBG and may falsely elevate cortisol results

Estrogens
Mitotane

Drugs that increase UFC results

Carbamazepine (increase)
Fenofibrate (increase if measured by HPLC)
Some synthetic glucocorticoids (immunoassays)

Drugs that inhibit 11 β -HSD2 (licorice, carbenoxolone)

2. Dosaggio ACTH

se > 10 pg/mL forma ACTH dipendente – DST alte dosi, CRH test, RMN o TC toraco-addominale, PET

se < 5 pg/mL forma ACTH indipendente – TC surreni

Morbo di Cushing (1) diagnosi

DIAGNOSI – I livello

- Anamnesi ed esame obiettivo (attenzione ai farmaci)
- **Cortisolo libero urinario 24 ore** – livelli 4X rispetto ai limiti sono diagnostici. Attenzione a far dosare creatininuria
- **Test di soppressione cortisolo con desametasone a basse dosi (1 mg)**. Attenzione ai problemi gastrici, gravidanza, terapia estrogenica, barbiturici, fenitoina, carbamazepina
- **Cortisolo salivare notturno**

DIAGNOSI – II livello

- **ACTH** se > 10 pg/mL forma ACTH dipendente – DTX alte dosi, CRH test, RMN o TC toraco-addominale, PET
 se < 5 pg/mL forma ACTH indipendente – TC surreni

Morbo di Cushing (2) terapia

- **CHIRURGIA** – la terapia di prima scelta è la **chirurgia trans-naso-sfenoidale**. Remissione 65-90%. Complicanze: ipocorticosurrenalismo/ipopituitarismo.
- **TERAPIA FARMACOLOGICA** – La terapia farmacologica si può dare in preparazione alla chirurgia, per correggere le complicanze della malattia, in attesa della radioterapia, o se recidiva non passibile di reintervento. **Inibitori steroidogenesi (chetoconazolo, metirapone)** e/o adrenolitici (**mitotane**). **Inibitori della sintesi di ACTH (cabergolina, pasireotide)** in più del 75% degli ACTH-omi è espresso il recettore D2 e il recettore per somatostatina più espresso è SSTR5. Antagonisti dei recettori dei glucocorticoidi (**mifepristone**).
- **RADIOTERAPIA** convenzionale o radiochirurgia stereotassica (gamma knife) sono terapia di seconda linea in caso di persistenza di malattia dopo neurochirurgia e con resistenza alla terapia. Remissione del 50%