

# IPOFISI - ADENOIPOFISI

LEZIONE 5

# IPOFISI - ADENOIPOFISI

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

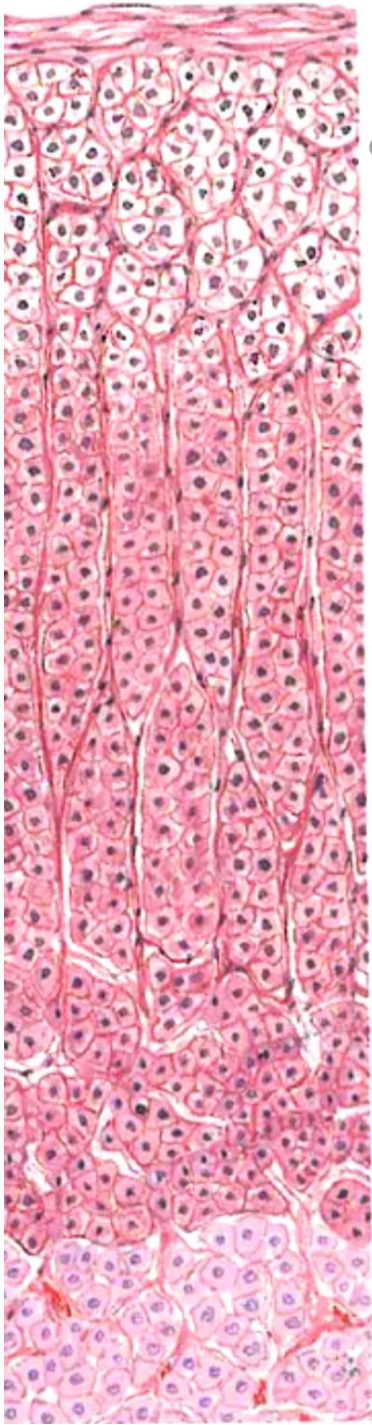
Eccesso di glicocorticoidi/Morbo di Cushing

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

Mineralocorticoidi sono ormoni steroidei di origine surrenalica, chiamato così perché regolano il bilancio idro-salino. Essi comprendono l'aldosterone e il desossicorticosterone (meno attivo).

CORTICALE

MIDOLLARE



**ZONA GLOMERULARE**

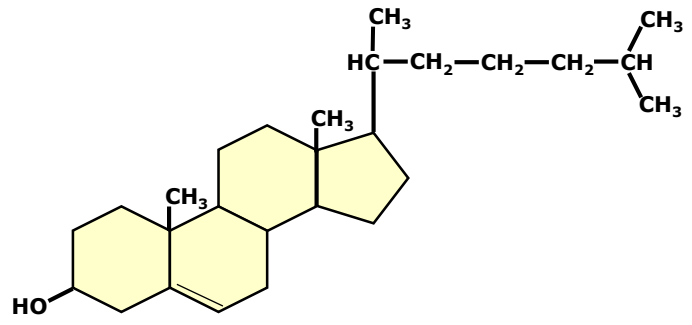
*Aldosterone sintasi*

**ZONA FASCICOLATA**

*17α-Idrossilasi*

**ZONA RETICOLARE**

*17,20 liasi*



**COLESTEROLO**

*Colesterolo desmolasi*

**PREGNENOLONE**

*17α-Idrossilasi*

**17OHPREGNENOLONE**

*17,20 liasi*

**DEIDROEPIANDROSTERONE**

**PROGESTERONE**

*3βHSD*

*17α-Idrossilasi*

**17OH PROGESTERONE**

*3βHSD*

**ANDROSTENEDIONE**

**11DEOSSICORTICOSTERONE**

*21-Idrossilasi*

**11DEOSSICORTISOLO**

*21-Idrossilasi*

**TESTOSTERONE**

**CORTICOSTERONE**

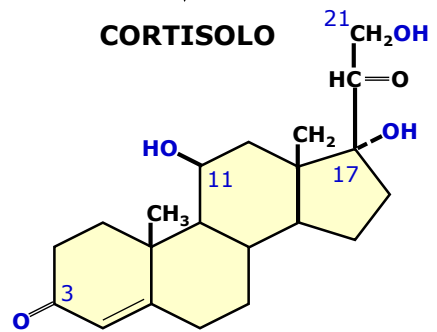
*11β-Idrossilasi*

**CORTISOLO**

*11β-Idrossilasi*

**ALDOSTERONE**

*Aldosterone sintasi*

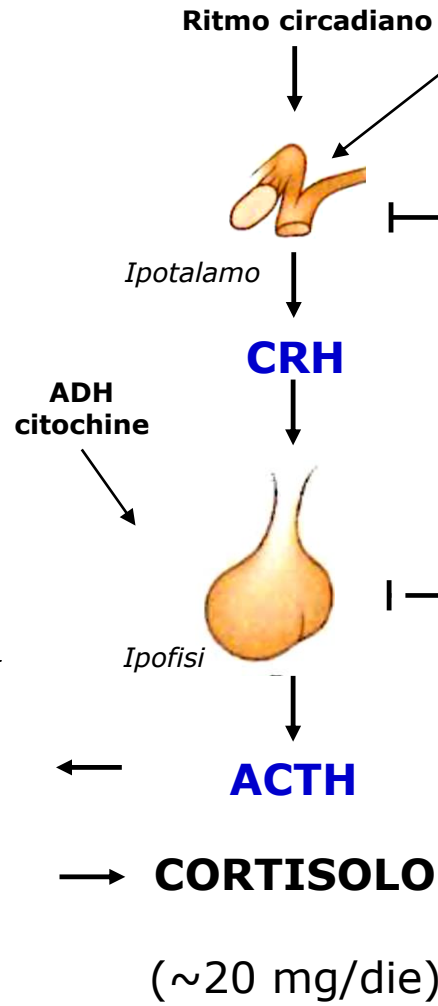


**4Pregnen-11β,17α,21-triol-3,20-dione**

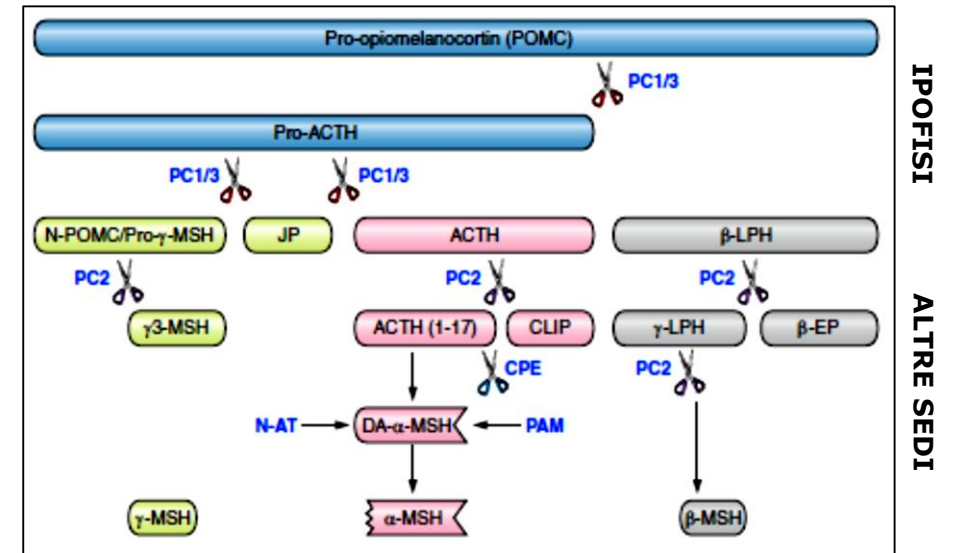
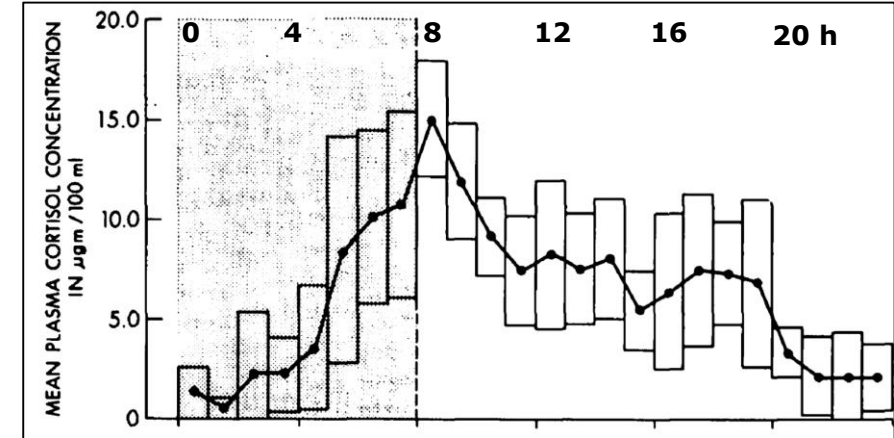
ANG II  
POTASSIO  
(ACTH)  
ALDOSTERONE

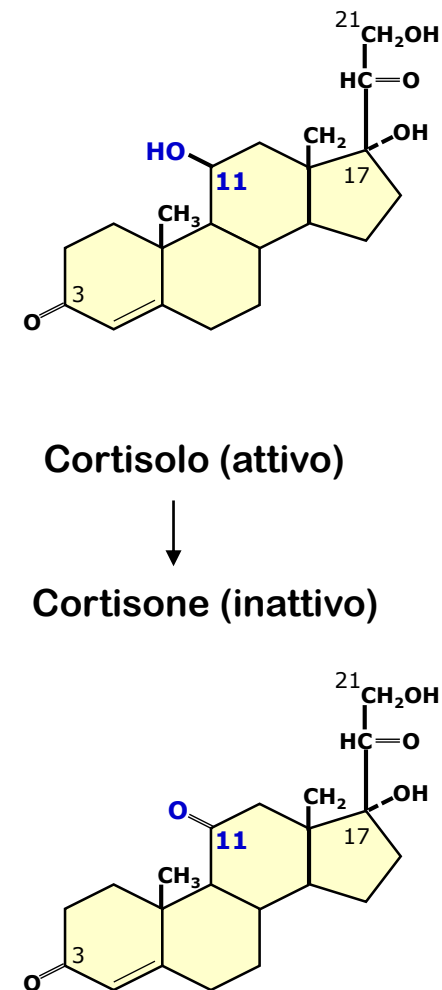
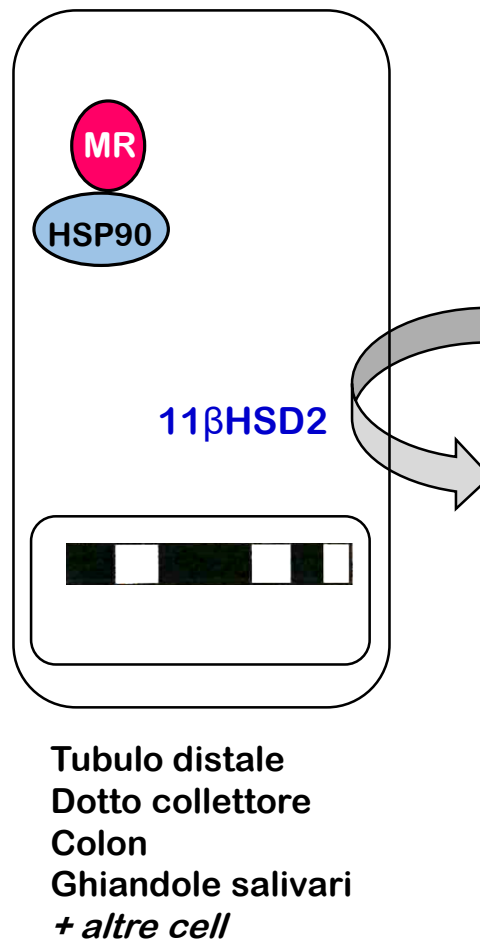
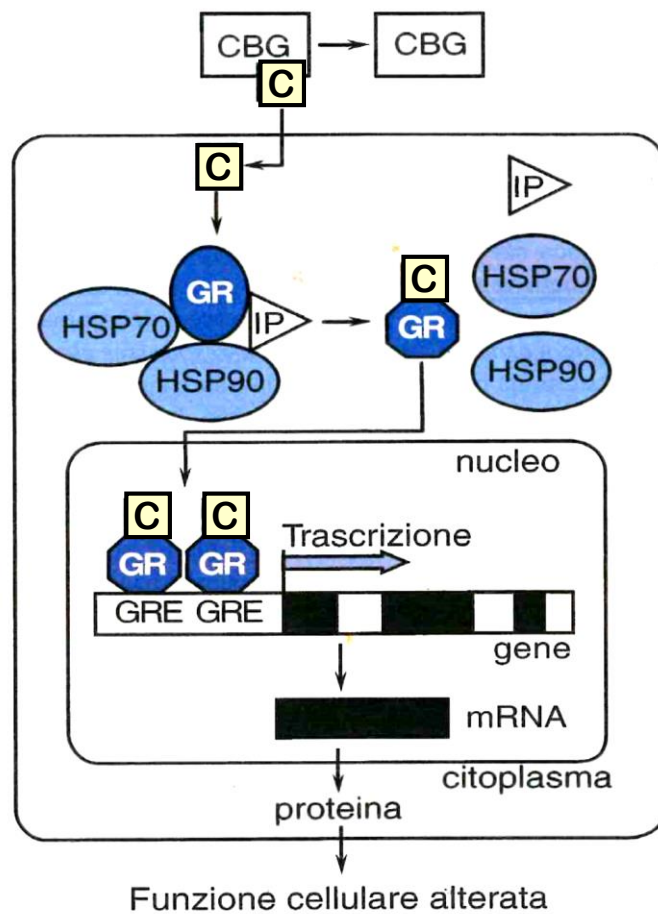


ACTH  
ANDROGENI

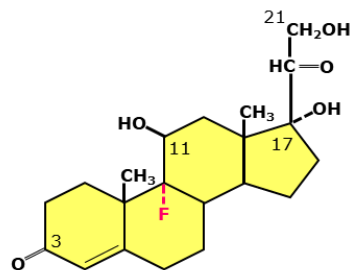


**Eventi stressanti**  
(Chirurgia, trauma, esercizio  
fisico, ipoglicemia  
ipotensione)

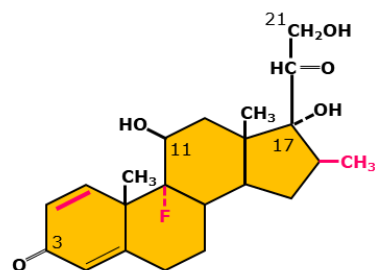




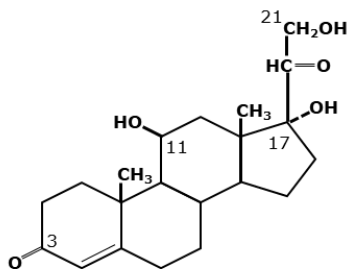
|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                            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



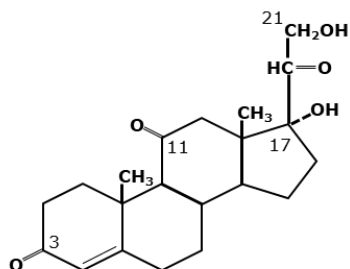
Fludrocortisone



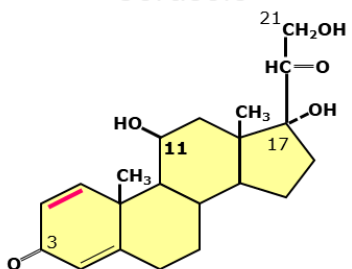
Desametasone



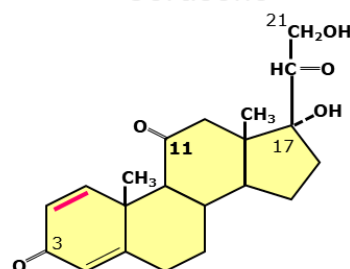
Cortisolo



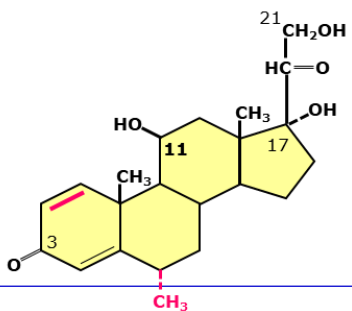
Cortisone



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

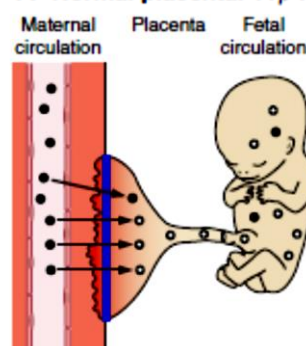
> 3 settimane

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

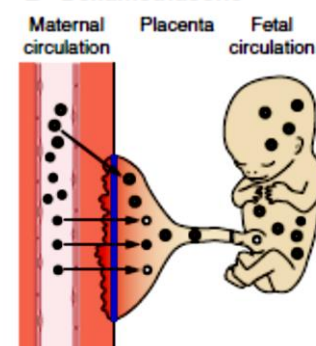
In 30 giorni ridurre a 10 mg HC (o 2.5 mg PRED o 0.25 DEX)

Effettuare ACTH test

A Normal placental 11 $\beta$ -HSD2



B Dexamethasone



11 $\beta$ -HSD2 barrier

- Active cortisol
- Inactive cortisone
- Dexamethasone

Eccesso di glicocorticoidi/Morbo di Cushing

# 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

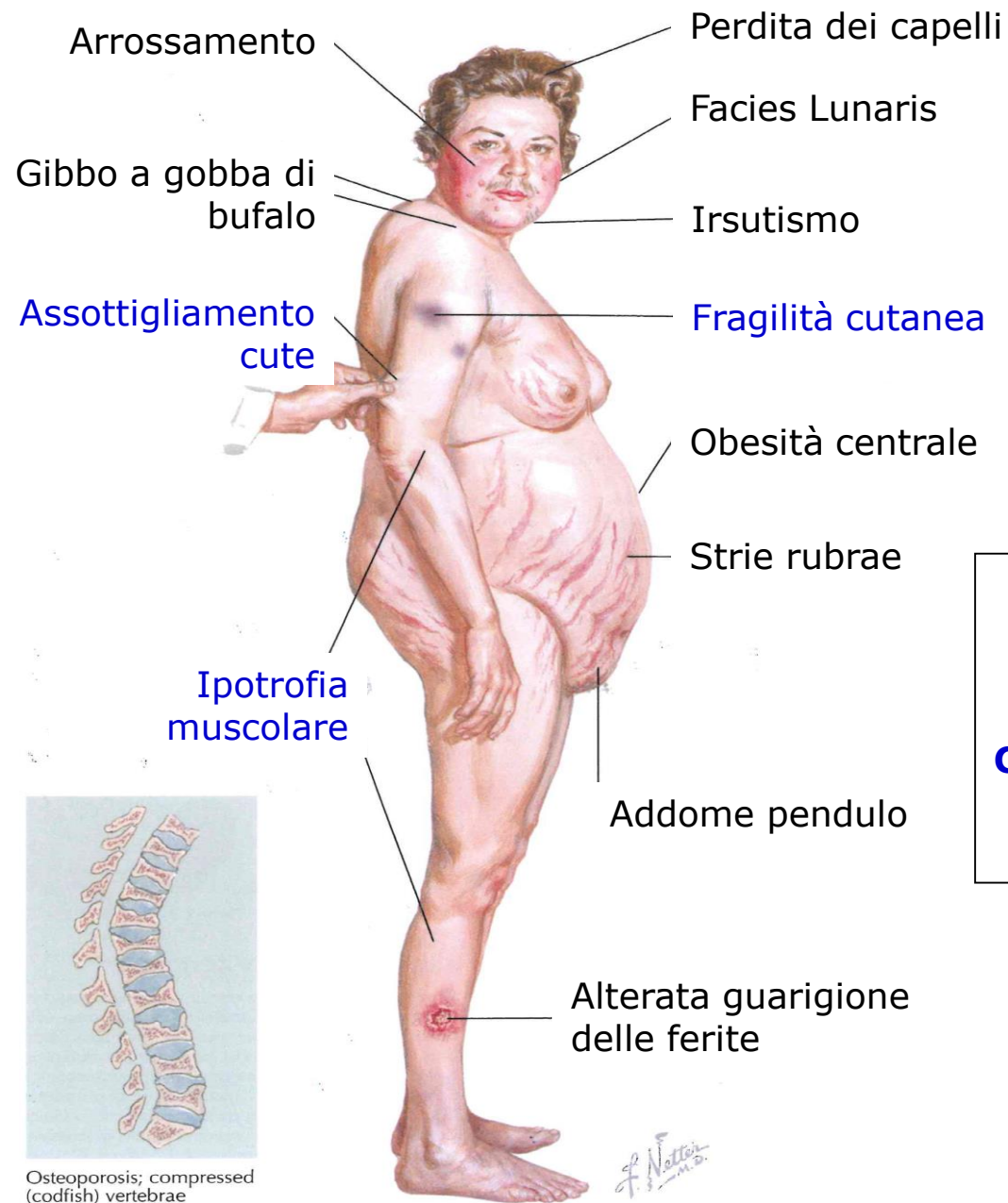


TABLE III—DISCRIMINANT INDICES OF CLINICAL FEATURES IN CUSHING'S SYNDROME

| 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**



# Whom Should We Screen for Cushing Syndrome? The Endocrine Society Practice Guideline Recommendations 2008 Revisited

Almeno 3 sintomi/segni



Multiple  
Symptoms

OR: 18.0



Myopathy

OR: 6.0



Osteoporosis

OR: 3.8



Metabolic  
Syndrome

OR: 2.7



Adrenal  
Adenoma

OR: 2.4



Obesity

OR: 0.1



# Eccesso di glicocorticoidi: diagnosi (IIIa)

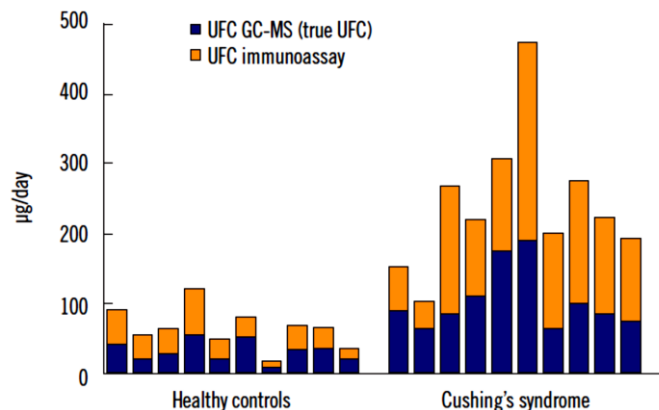
1.

24-h UFC ( $\geq 2$  tests)

Overnight  
1-mg DST

Late night salivary  
cortisol ( $\geq 2$  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 $\beta$ -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

# Eccesso di glicocorticoidi: diagnosi (IIIb)

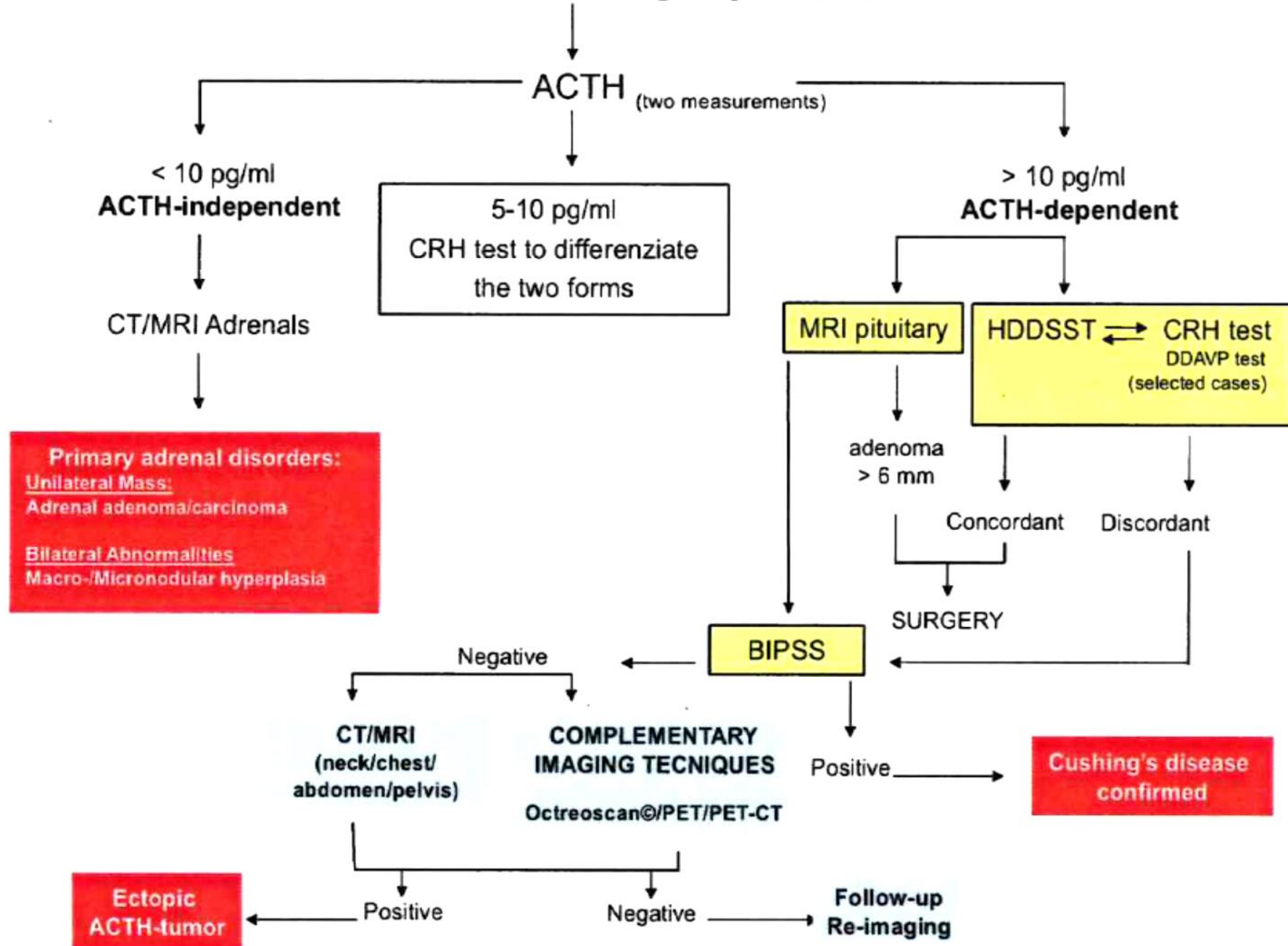
## DIAGNOSI – I livello

- 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

# Confirmed Cushing's syndrome



# Eccesso di glicocorticoidi: terapia Morbo di Cushing

- **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** (**metirapone, chetoconazolo, osilodrostat**) 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**

La RT 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%. Rischio di ipopituitarismo.

## **DA RICORDARE**

### **SINDROME DI CUSHING** e Morbo di Cushing

- Escludere sempre l'uso di cortisonici esogeni (sistemici, topici e inalatori).
- Nel sospetto di malattia eseguire almeno uno tra: cortisolo libero urinario 24 h (2 volte), cortisolo dopo soppressione con 1 mg di desametasone overnight, cortisolo salivare ore 23 (2 volte). -
- In presenza di ipercorticismo endogeno ne va ricercata l'origine (ACTH-dipendente vs ACTH indipendente) con test di secondo livello: ACTH, test al CRH, test con desametasone ad alte dosi, cateterismo dei seni petrosi, RMN ipofisi con mdc, TC toraco-addominale.
- Terapia: chirurgica in tutti i casi possibili. In preparazione all'intervento o in caso di insuccesso chirurgico la terapia medica si avvale di farmaci ad azione diretta sul tumore ipofisario, inibitori della steroidogenesi o inibitori del recettore dei glucocorticoidi.
- Diagnosi precoce fondamentale per ridurre la mortalità legata a questa patologia.