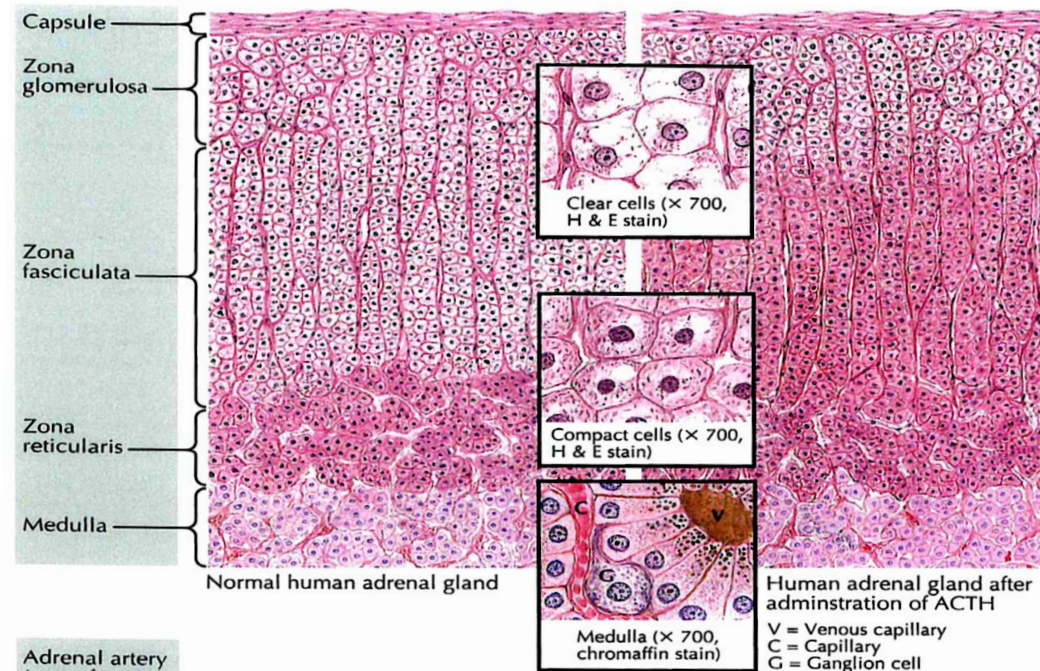


Ipocorticosurrenalismo

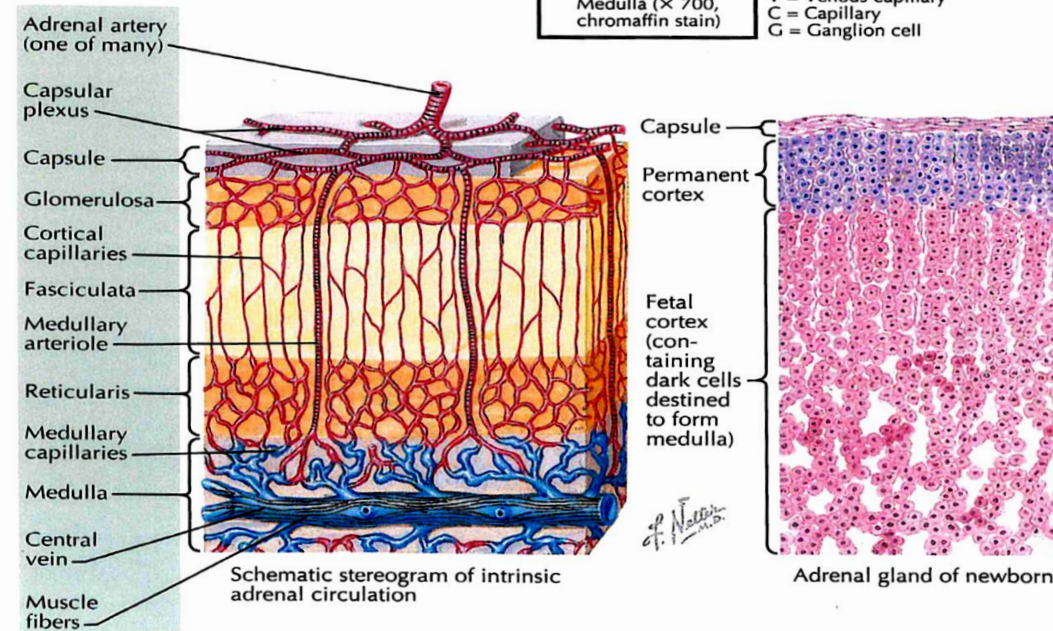
Lezione 0



MINERALOCORTICOIDI

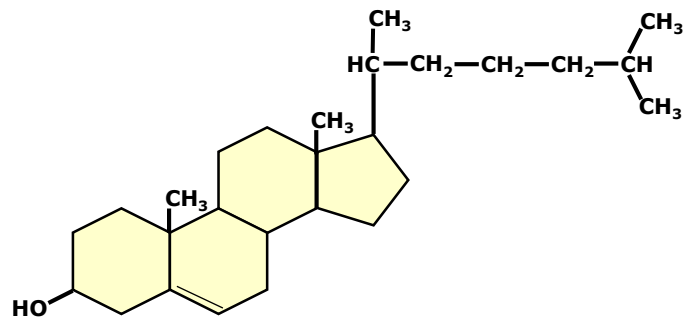
GLUCOCORTICOIDI

ANDROGENI



CORTICALE

MIDOLLARE

ZONA
GLOMERULARE*Aldosterone
sintasi*ZONA
FASCICOLATA*17 α -Idrossilasi*ZONA
RETICOLARE*17,20 liasi
(citocromo b5)*

COLESTEROLO

*Colesterolo
desmolasi*

PREGNENOLONE

*17 α -Idrossilasi**3 β HSD*

PROGESTERONE

*17 α -Idrossilasi**21-Idrossilasi*

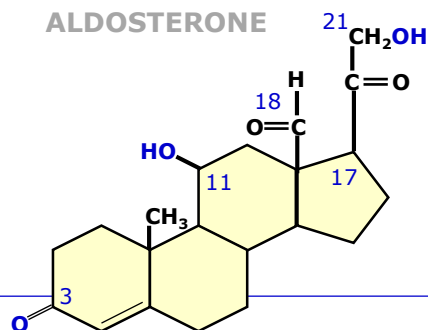
11DEOSSICORTICOSTERONE

11 β -Idrossilasi

CORTICOSTERONE

Aldosterone sintasi

ALDOSTERONE



17OHPREGNENOLONE

3 β HSD

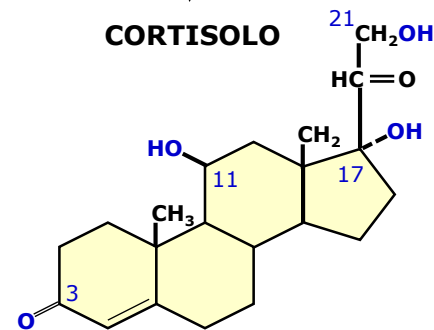
17OH PROGESTERONE

21-Idrossilasi

11DEOSSICORTISOLO

11 β -Idrossilasi

CORTISOLO

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

DEIDROEPIANDROSTERONE

3 β HSD

ANDROSTENEDIONE

17 β HSD

TESTOSTERONE

Ipocorticosurrenalismo: introduzione (I)

Morbo di Addison ipocorticosurrenalismo primario

Nel 1855 *Thomas Addison* descrisse il quadro clinico (anemia, ipotensione, calo ponderale e iperpigmentazione) di 11 donne che riportavano alterazioni patologiche alle ghiandole surrenaliche (6 TBC, 3 neoplasie, 1 emorragia, 1 atrofia) ipotizzando una relazione tra questo riscontro e il decesso delle pazienti.

In corrispondenza di tale osservazione si pone l'inizio dell'endocrinologia clinica

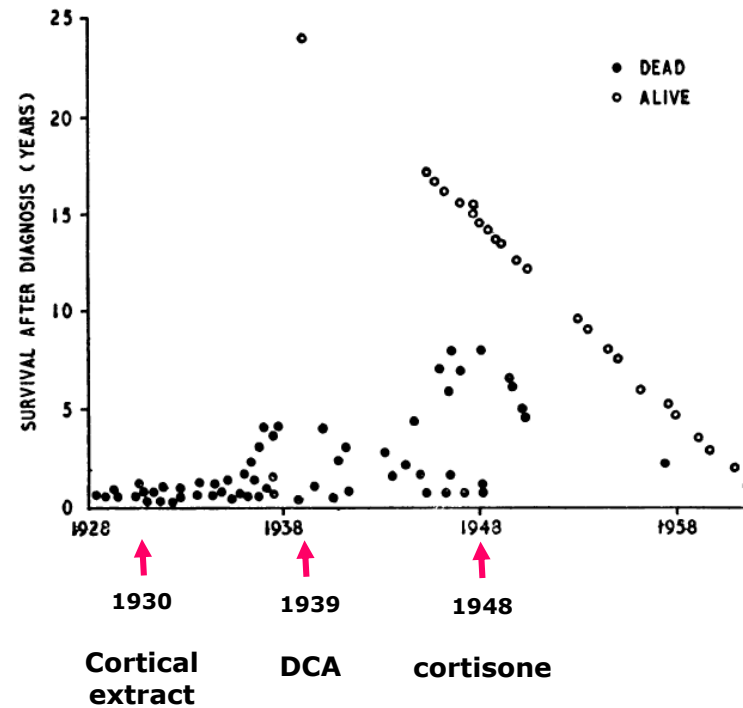
Papers and Originals

EIGHTY-SIX CASES OF ADDISON'S DISEASE*

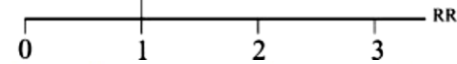
BY

Sir DERRICK DUNLOP, B.A., M.D., F.R.C.P., F.R.C.P.Ed.

Formerly Professor of Therapeutics and Clinical Medicine, University of Edinburgh



	Obs. no.	Exp. no.	Risk Ratio (95% CI)
All cause mortality	507	199	
<i>men</i>	208	95	2.19 (CI 1.91-2.51)
<i>women</i>	299	104	2.86 (CI 2.54-3.20)

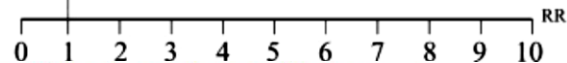


This study shows that patients with primary adrenal insufficiency identified by the use of the National Hospital Register in Sweden have a mortality rate which is 2-fold greater than that of the background population

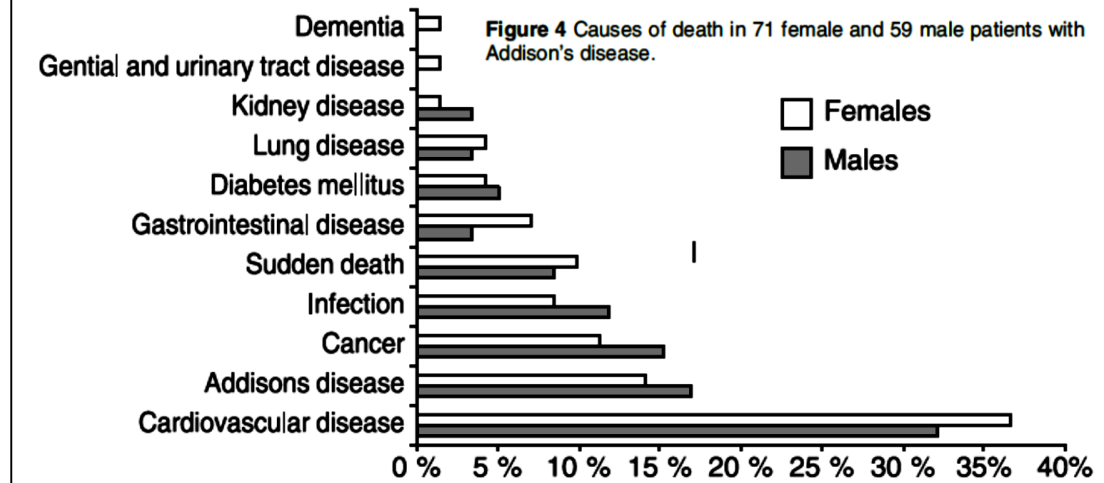
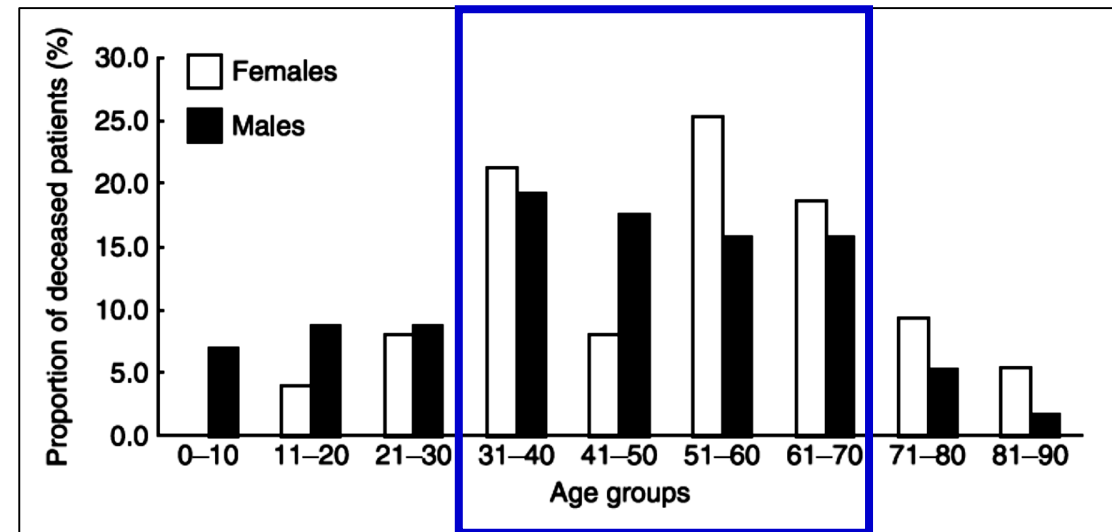
Cardiovascular dis.	239	112	
<i>men</i>	103	52	1.97 (CI 1.61-2.39)
<i>women</i>	136	60	2.31 (CI 1.94-2.74)

A possible explanation for an increased mortality rate in Addison's patients is inappropriate glucocorticoid replacement therapy in the case of both excess and inadequate glucocorticoid exposure in response to stress and concurrent illnesses. Excess glucocorticoid exposure can induce hypertension, obesity with abdominal fat distribution, and DM; all strong independent risk factors for cardiovascular disease

Infectious dis.	12	2	
<i>men</i>	6	1	6.57 (CI 2.56-15.17)
<i>women</i>	6	1	5.57 (CI 2.04-12.13)



The mortality rate resulting from infectious diseases was more than five times that expected. This is an uncommon cause of death in the age-adjusted background population, and, therefore, the numbers are small. The goal should be to prevent these cases through continuous education of patients and a constant awareness of this risk in the overall care of patients with adrenal insufficiency(15). T



Notwithstanding the diagnostic advances and available replacement therapy with cortisone acetate and fludrocortisone, Addison's disease is still a potentially lethal condition. This is clearly illustrated here by the excess mortality in young patients due to acute adrenal insufficiency, sudden deaths, and most likely infections.

Ipocorticosurrenalismo: classificazione (II)

PRIMARIO (Morbo di Addison)

Da distruzione/disfunzione del surrene

Prevalenza: 100/milione

Cause: **AUTOIMMUNE** (80-90%, F 2.5x, <40aa)

INFETTIVA (10%, F=M, >40 aa)

Altre cause emorragie, neoplasie,
malattie infiltrative, cause iatrogene,
GENETICHE

NO CORTISOLO NO ALDOSTERONE ↑↑↑↑**ACTH**

SECONDARIO

Da distruzione o disfunzione dell'ipotalamo/ipofisi

Prevalenza: >280/milione

Cause: **TERAPIA GLUCOCORTICOIDI ESOGENI**

Altre cause: patologie sellari,
iatrogena (ricorda iCPI), autoimmune,
malattie granulomatoze, genetiche

NO CORTISOLO SI ALDOSTERONE ↓o N ACTH

CORTISOLO (v.n. 185-624 nmol/L)

**CORTISOLO < 185 nmol/L =
sospetto ipocorticosurrenalismo**

ACTH (v.n. 4.2-48.8 pg/mL)
↑↑ 2x

**CORTISOLO < 140 nmol/L (5 ug/dL) =
ipocorticosurrenalismo**

CORTISOLO 140-400 nmol/L (5-15 ug/dL) =
ipocorticosurrenalismo da confermare con
ACTH test 250 ug

**CORTISOLO < 500 nmol/L (<18 ug/dL)
a 30 e 60 minuti dopo ACTH 250 ug=
ipocorticosurrenalismo**

ACTH (v.n. 4.2-48.8 pg/mL)
No ↓

**CORTISOLO < 80 nmol/L (3 ug/dL) =
ipocorticosurrenalismo**

CORTISOLO 80-400 nmol/L (3-15 ug/dL) =
ipocorticosurrenalismo da confermare con
ACTH test 1 ug

**CORTISOLO < 500 nmol/L (<18 ug/dL)
a 30 e 60 minuti dopo ACTH 1 ug=
ipocorticosurrenalismo**

Ipocorticosurrenalismo: segni e sintomi (III)

*QUALI SEGNI SONO PRESENTI SOLO NELLA FORMA
IPOCORTICOSURRENALISMO PRIMARIO?*

Tabella 5.3. Segni, sintomi e rilievi biochimici dell'insufficienza surrenalica cronica

Sintomi	Prevalenza	Meccanismo patogenetico
Astenia, anoressia, calo ponderale	100%	Deficit di glucocorticoidi
Nausea, vomito, gastralgie	92%	Deficit di glucocorticoidi/mineralcorticoidi
Mialgie, dolori articolari	6-13%	Deficit di glucocorticoidi
Fame di sale (solo nella forma primaria)	16%	Deficit di glucocorticoidi
Vertigini	12%	Deficit di mineralcorticoidi
Calo della libido, cute secca	-	Deficit di androgeni (solo nella donna)
Segni		
Iperpigmentazione cutanea (solo nella forma primaria)	94%	Eccesso di pro-opiomelanocortina
Ipotensione ortostatica (più comune nella forma primaria)	88-94%	Deficit di glucocorticoidi/mineralcorticoidi
Perdita di peli pubici	-	Deficit di androgeni (solo nella donna)
Rilievi biochimici		
Iponatriemia	88%	Deficit di glucocorticoidi/mineralcorticoidi
Iperpotassiemia (solo nella forma primaria)	64%	Deficit di mineralcorticoidi
Anemia, linfocitosi, eosinofilia	Variabile	Deficit di glucocorticoidi
Ipercalcemia (solo nella forma primaria)	6%	Deficit di glucocorticoidi
Ipoglicemia (soprattutto nella forma secondaria)	-	Deficit di glucocorticoidi
Aumento creatinina sierica	-	Deficit di mineralcorticoidi
Aumento del TSH (solo nella forma primaria)	-	Deficit di glucocorticoidi

Difetto di glico- e mineralcorticoidi: **la crisi surrenalica**

Difetto glicocorticoidi

- alterazione metabolismo glucidico – **ipoglicemia**
- perdita dell'azione permissiva su recettori adrenergici – **ipotensione**
- mancato blocco della flogosi e del controllo della produzione di citochine (**↑↑↑ TNF-α**) che diventano letali

Difetto mineralocorticoidi

- incapacità a riassorbire sodio a livello tubulare – **iponatriemia e ipovolemia**
- incapacità ad eliminare potassio e idrogenioni – **iperkaliemia e acidosi**

TABLE I
Lethality of LPS, TNF, and IL-1 in Adrenalectomized Mice

Treatment	Dose (i.v.) $\mu\text{g/Kg}$	Mortality* (%)
LPS	75	10/10 (100)
	30	10/10 (100)
	3	1/5 (20)
	0.3	0/5 (0)
Human TNF	75	6/10 (60)
	30	5/19 (26)
	7.5	0/10 (0)
Murine TNF	150	6/10 (60)
	75	2/12 (17)
IL-1	30	7/10 (70)
	7.5	3/5 (60)
	3.0	0/5 (0)

* Number dead/number treated; all deaths occurred within 24 h. Mice were monitored for 1 wk before terminating the experiment.

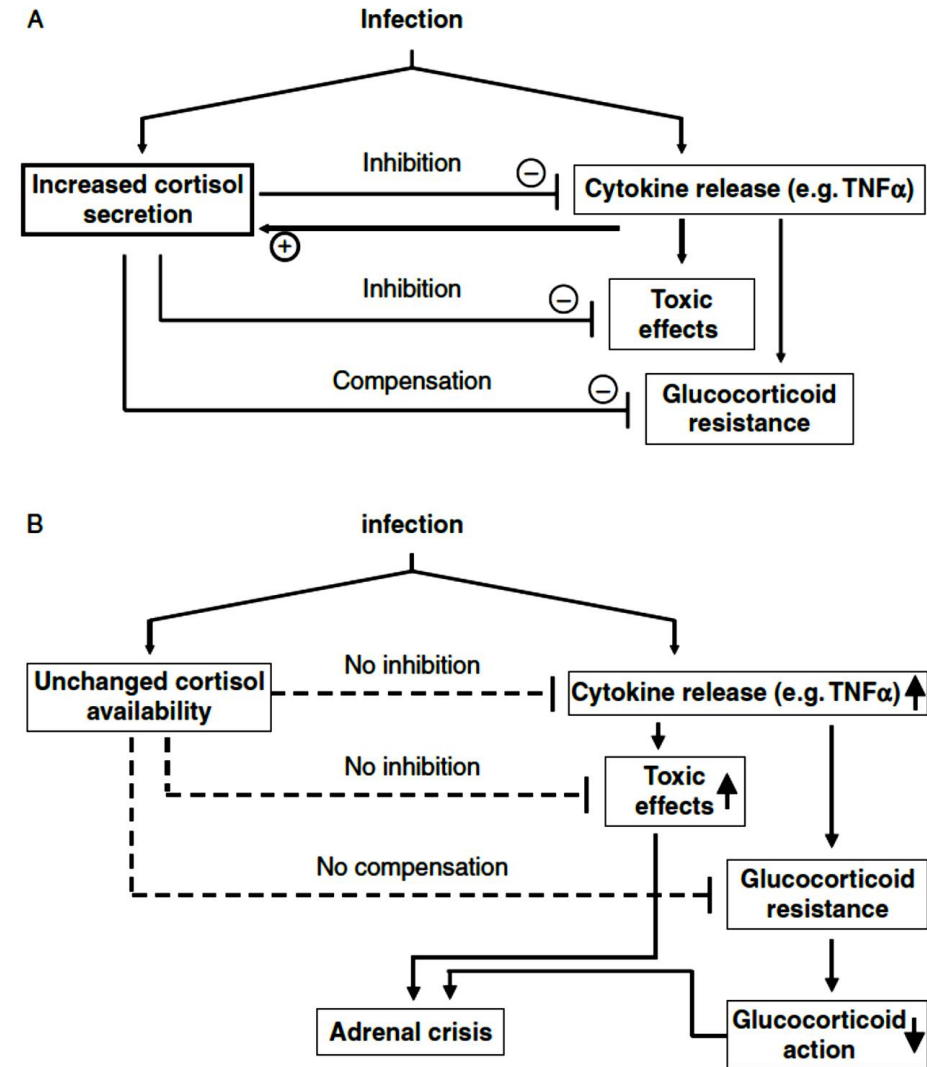
TABLE II
Protective Effect of Dexamethasone Against the Lethal Effect of LPS, TNF, or IL-1 in Adrenalectomized Mice

Treatment [‡]	Mortality*	
	Without DEX (%)	With DEX [§] (%)
LPS	5/5 (100)	0/5 (0)
Human TNF	2/5 (40)	0/5 (0)
IL-1	4/5 (80)	0/5 (0)

* Number dead/number treated.

[‡] $\times 30 \mu\text{g/Kg}$ i.v.

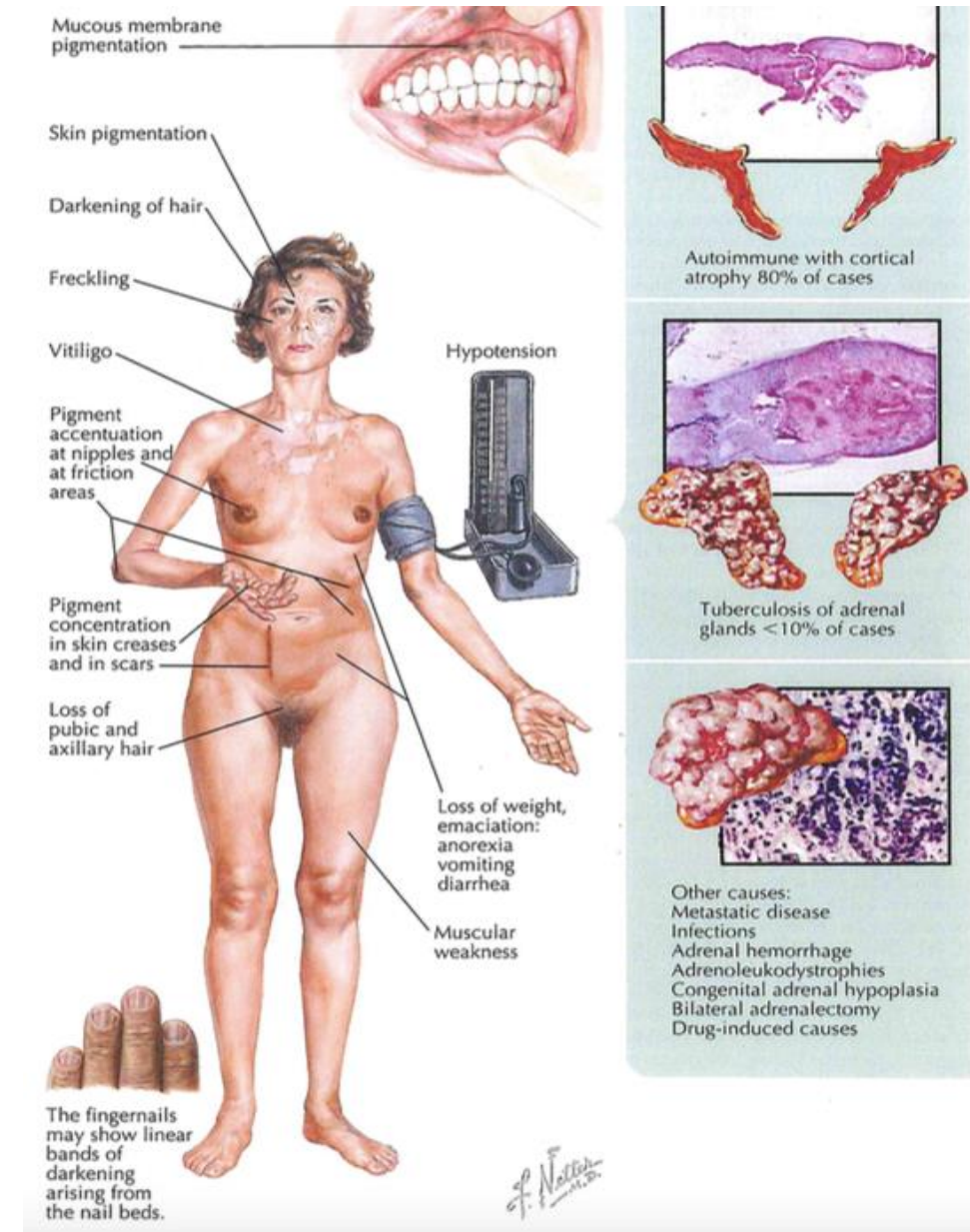
[§] DEX was given at the dose of 30 mg/Kg i.p., 30 min before treatment.



Ipocorticosurrenalismo: forma primaria (IV)

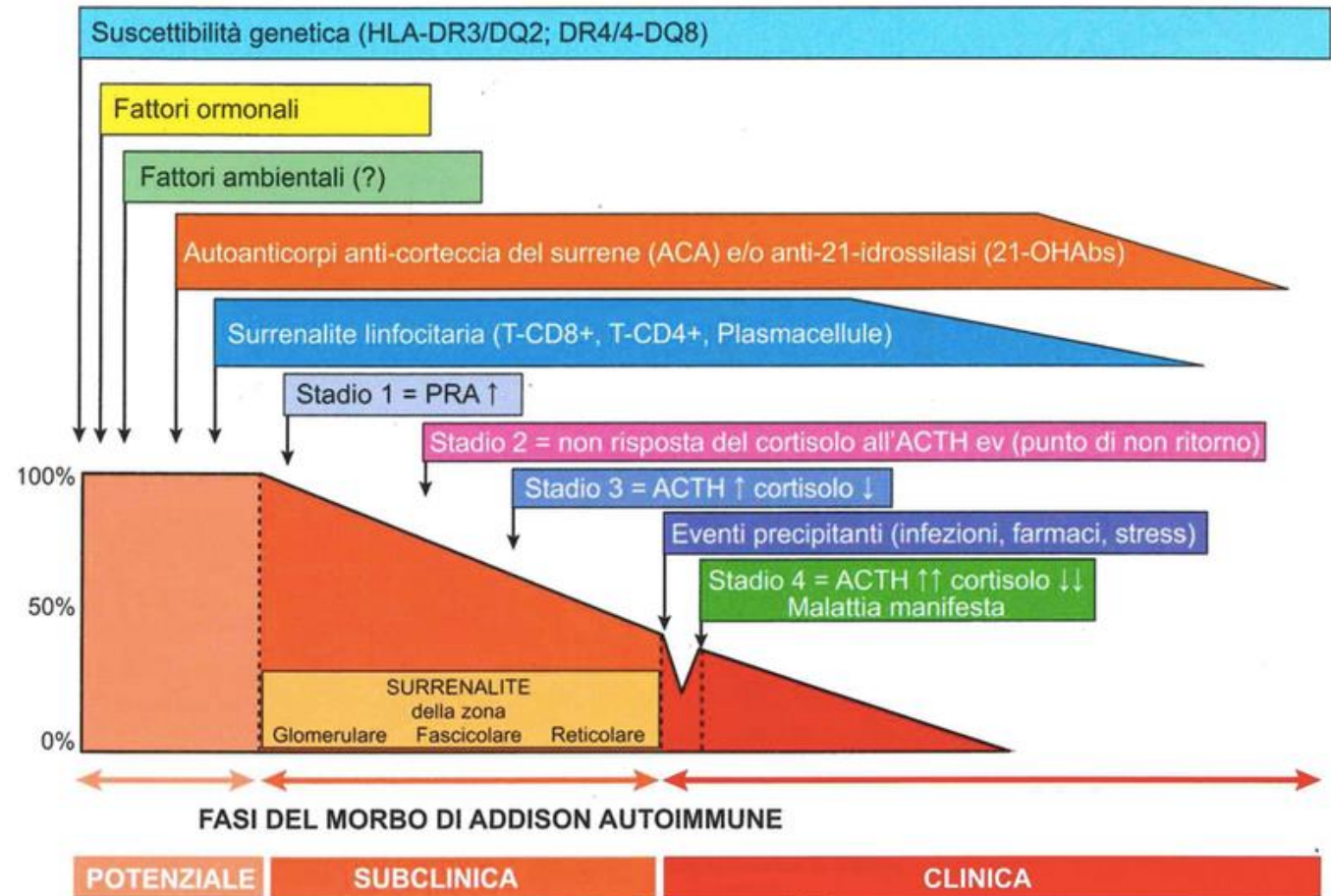
Table 2. Major Etiologies of PAI and Associated Features

Etiology	Associated Features
<u>Autoimmune</u>	
Isolated	Not associated with other autoimmune disorders
APS type 1 (APECED)	Chronic cutaneous candidiasis, hypoparathyroidism
APS type 2	Autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes
<u>Adrenal—infiltration/injury</u>	
Adrenal hemorrhage	Associated with sepsis, anticoagulants, anti-cardiolipin/lupus anti-coagulant syndrome
Adrenal metastases	Malignancies: lung, breast, colon, melanoma, lymphoma
Infections: adrenalitis	Tuberculosis, HIV/AIDS, CMV, candidiasis, histoplasmosis, syphilis, African trypanosomiasis, paracoccidioidomycosis (eg, in South America)
Infiltration	Hemochromatosis, primary amyloidosis
Bilateral adrenalectomy	Procedure for intractable Cushing's syndrome or bilateral pheochromocytoma
<u>CAH: most forms can</u>	Commonest cause of PAI in children (80%); may be diagnosed in older individuals
cause salt loss	
21-Hydroxylase deficiency	Commonest type of CAH is 21-hydroxylase deficiency, with associated hyperandrogenism
11 β -hydroxylase deficiency	Hyperandrogenism, hypertension (in older children and adults)
3 β -hydroxysteroid dehydrogenase II deficiency	Ambiguous genitalia in boys, hyperandrogenism in girls
P450 side-chain cleavage deficiency (CYP11A1 mutations)	XY sex reversal
P450 oxidoreductase deficiency	Skeletal malformations, abnormal genitalia
Congenital lipid adrenal hyperplasia (StAR mutations)	XY sex reversal
Adrenal hypoplasia congenita	X-linked NROB1, Xp21 deletion (with Duchenne's muscular deficiency), SF-1 mutations (XY sex reversal), IMAGe syndrome
ACTH insensitivity syndromes	Type 1: ACTH receptor, melanocortin 2 receptor gene MC2R Type 2: MRAP Familial glucocorticoid deficiency (MCM4, NNT, TXNRD2)
<u>Drug-induced</u>	TripleA (Allgrove's) syndrome, achalasia, Addison's disease, alacrima, AAAS gene mutation Adrenal enzyme inhibitors: mitotane, ketoconazole, metyrapone, etomidate, aminoglutethimide, drugs that may accelerate cortisol metabolism and induce adrenal insufficiency T ₄ also accelerates cortisol metabolism (at least in part through stimulation of 11 β -HSD2) CTLA-4 inhibitors may enhance autoimmunity and cause PAI
<u>Other metabolic disorders</u>	Mitochondrial disease (rare) <u>Adrenoleukodystrophy in males</u> Wolman's disease



Morbo di Addison - AUTOIMMUNE

- Forma autoimmune è la più frequente nei paesi industrializzati
- 80% dei casi associata ad altre malattie autoimmuni (POF, ipoparatiroidismo, candidiasi).
- Esordio 30-40 anni, femmine.
- Distruzione linfomonocitaria ghiandole.
- Presenti Ab contro corteccia e enzima 21-idrossilasi (no patogenetici).
- 3 FASI POTENZIALE; SUBCLINICA e CLINICA.
- Diagnosi laboratorio compatibile con Morbo di Addison + **Ab anti surrene**



Natural history of primary adrenal insufficiency

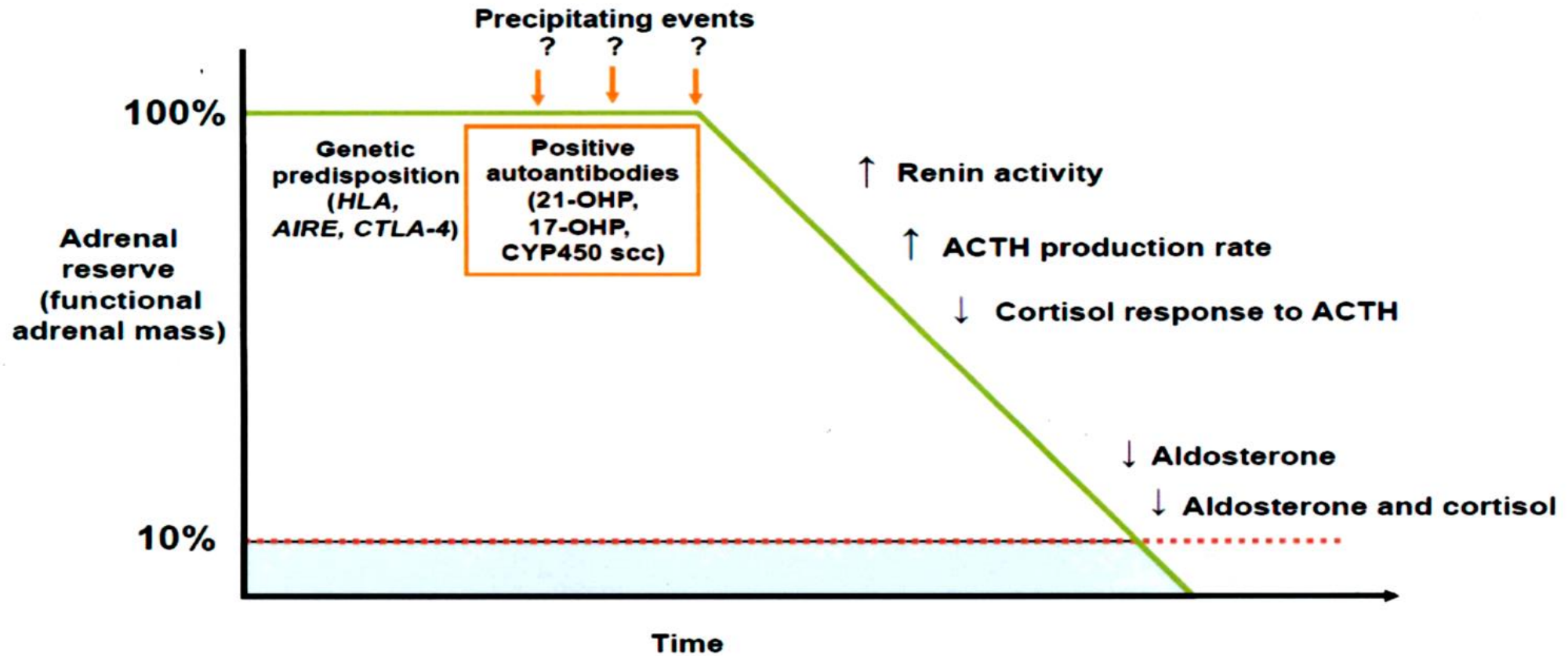


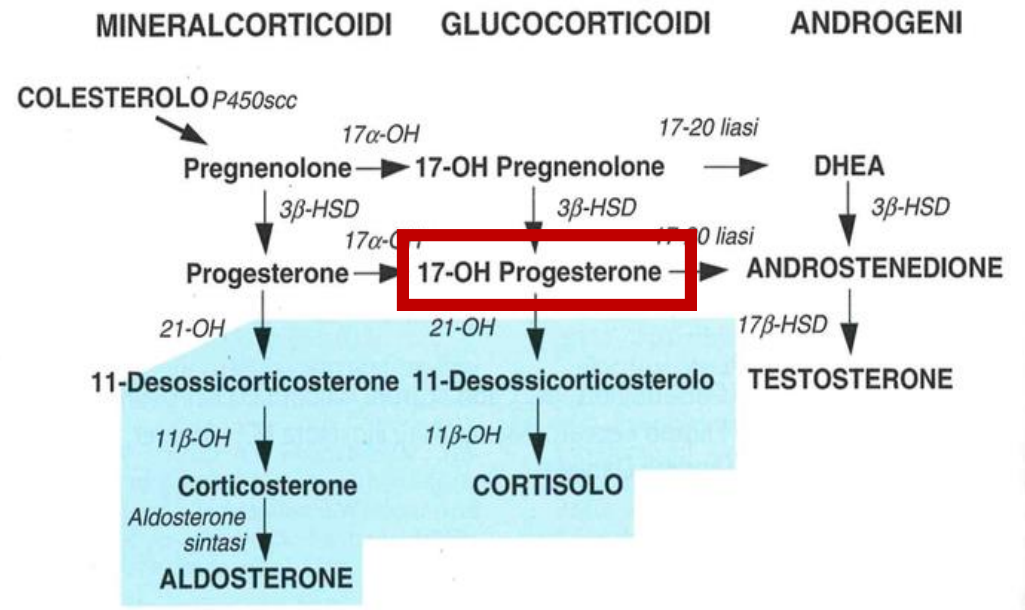
Figure adapted from Ten et al

Ten S et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2909–2922

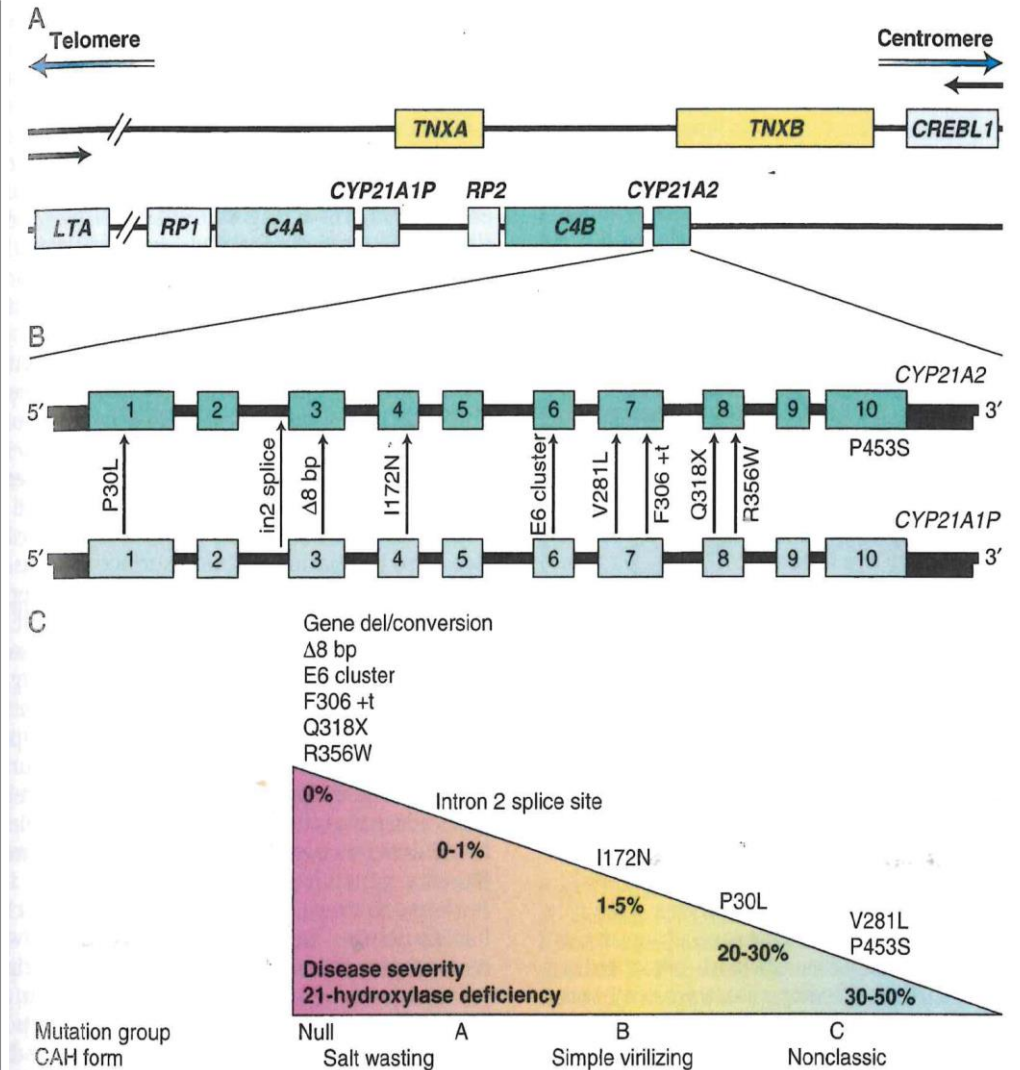
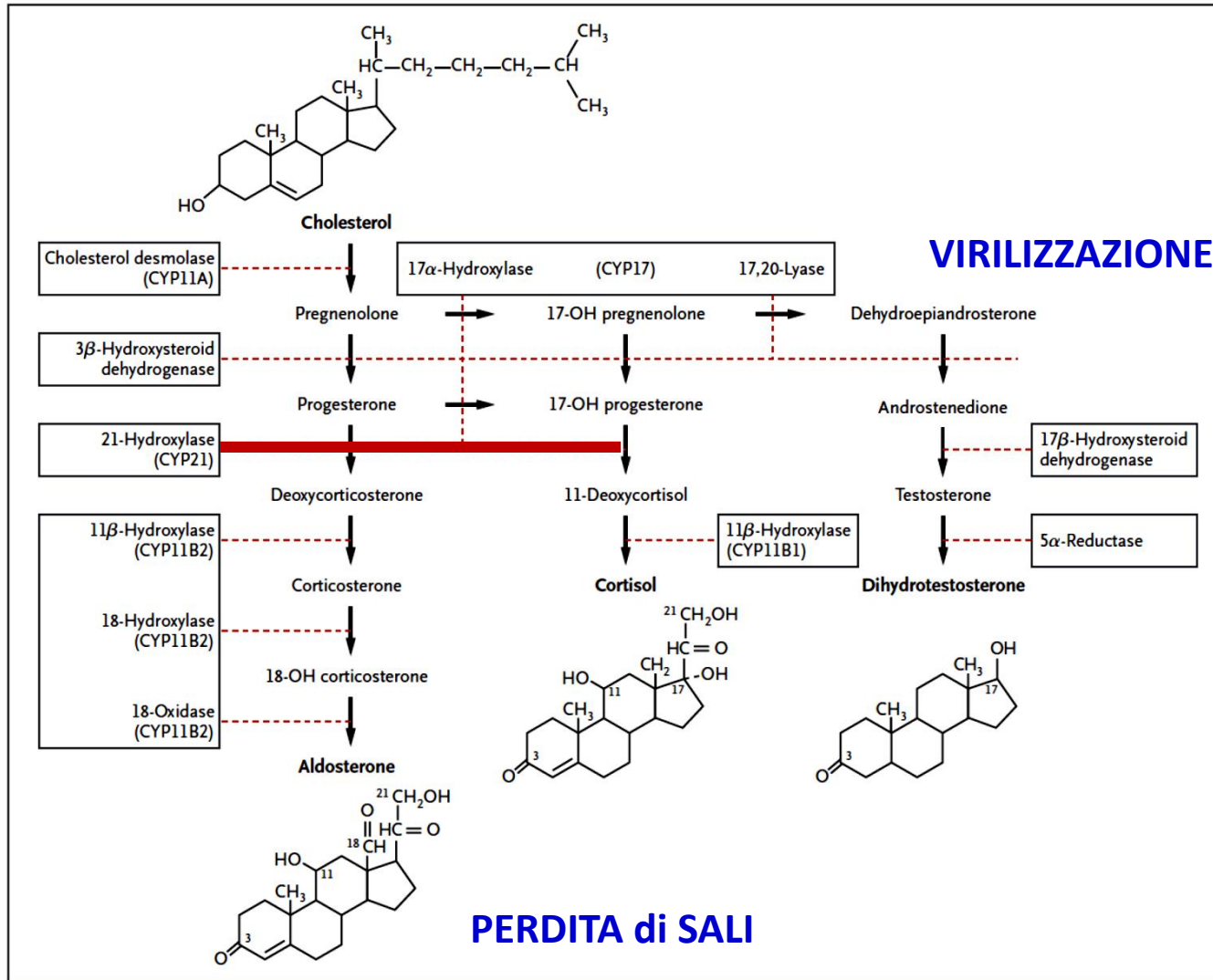


Morbo di Addison - GENETICO (I)

- **Iperplasia surrenalica congenita** comprende disordini a trasmissione AR che risultano dal deficit di uno o più enzimi necessari per la sintesi di cortisolo da parte della corteccia. 1/10.000-1/20.000
- **Deficit di 21-idrossilasi (95% casi)**
- Deficit di 11 β -idrossilasi
- Deficit di 17 α -idrossilasi
- Deficit di 3 β -HSD

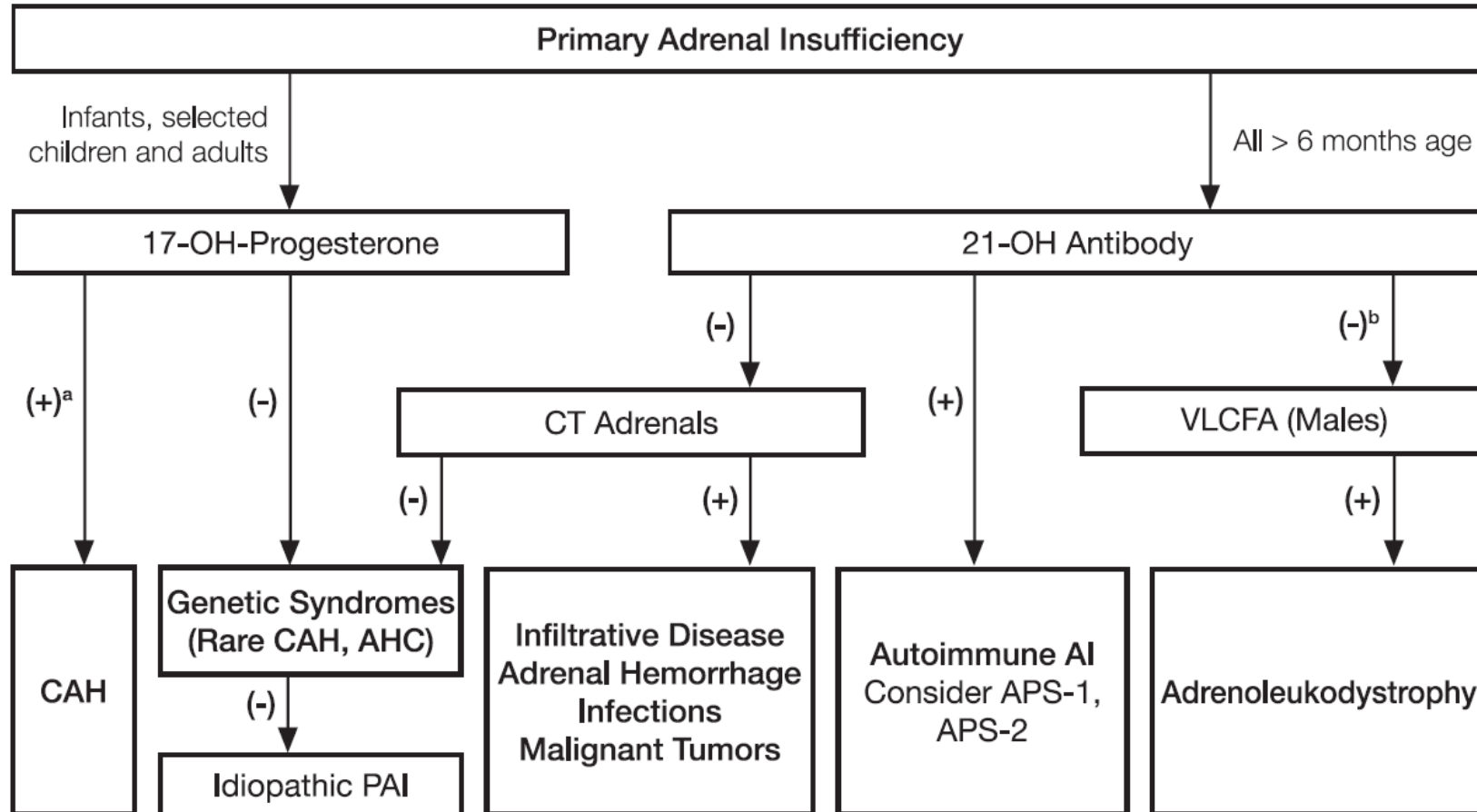


Sindrome adreno-genitale (difetto 21 idrossilasi)



Morbo di Addison - GENETICO (II)

- **Adrenoleucodistrofia** patologia ereditaria legata al cromosoma X
- 1/20.000 maschi
- Si manifesta già dall'infanzia con Morbo di Addison e manifestazioni neurologiche
- Alla base c'è un difetto perossisomiale della beta ossidazione degli acidi grassi a catena lunghissima (*very long chain fatty acids*) nelle membrane citoplasmatiche di vari organi tra cui anche il surrene.
- Laboratorio: alti livelli di VLCFA



Caso clinico (V)

Elisa, F, 37 anni

27/08/2020 giunge in P.S. per **NAUSEA e VOMITO, ANORESSIA, ASTENIA**.

Alle analisi del P.S. **creatinina 2.56 mg/dL, sodio 126 mEq/L, potassio 7.76 mEq/L, acidosi metabolica** Ricovero presso la Medicina d'Urgenza da dove viene dimessa con diagnosi di «*Insufficienza renale acuta pre-renale in disidratazione, con iperpotasiemia ed acidosi metabolica*»

19/11/2020 ritorna in P.S. per **DOLORE LOMBARE, VOMITO, ASTENIA**

Alle analisi di P.S. **creatinina 2.65 mg/dL, sodio 128 mEq/L, potassio 7.72 mEq/L, acidosi metabolica (pH 7.2 con $\text{HCO}_3=15$ mmol/L)**

Ricovero presso la Medicina d'Urgenza.

20/11/2020 gli esami ematochimici documentano **Cortisolo 57 nmol/L** (valore diagnostico < 140 nmol/L) e **ACTH 2844 pg/mL** (valore diagnostico >100 pg/mL).

20/11/2020 diagnosi di **CRISI SURRENALICA**, prescrizione di **idrocortisone 100 mg ev in bolo e 200 mg nelle 24 ore con idratazione**.

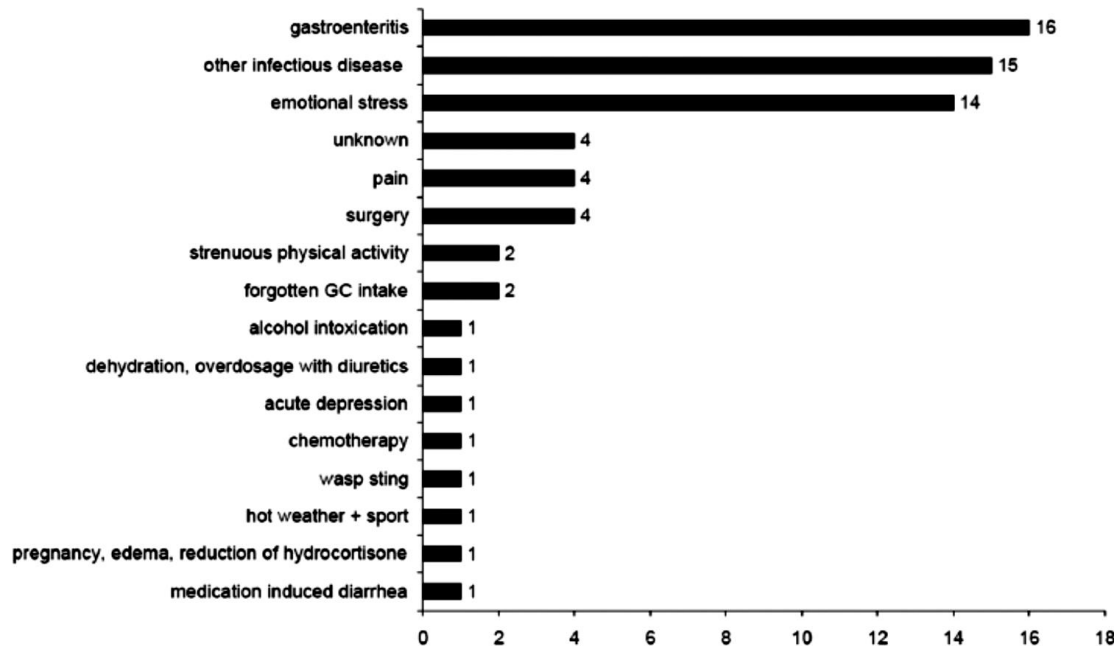
05/12/2020 dimessa con diagnosi di ipocorticosurrenalismo primario e prescrizione della terapia sostitutiva con **cortone acetato 25 mg 1 + ½ CP e fludrocortisone 0.1 mg 1 CP** (che sa di **dover aumentare o sostituire con idrocortisone in caso di stress**)

Dalla dimissione ad oggi prosegue regolari controlli endocrinologici, **Ab anti surrene positivi** (diagnosi di **APS di tipo 2 per coesistenza di Morbo di Addison e tiroidite di Hashimoto**), 11/03/2021 ritorna al controllo endocrinologico periodico con esami che documentano livelli di **creatinina 1.08 mg/dL, sodio 141 mEq/L e potassio 4.5 mEq/L** e sta bene.

La crisi surrenalica: il problema è (ri)conoscerla!

EMERGENZA MEDICA

Incidenza 6-8 pazienti/100 all'anno



DETERIORAMENTO dello STATO di SALUTE

con (2 dei seguenti):

IPOTENSIONE

NAUSEA o VOMITO

ASTENIA PROFONDA

FEBBRE

SONNOLENZA/STATO SOPOROSO

IPONATRIEMIA

IPERKALIEMIA

IPOGLICEMIA

CRISI SURRENALICA

IDROCORTISONE 100 mg

Caso clinico (VI)

Elisabetta, F, 56 anni

04/02/2021 Giunge in P.S. perché in data 27/01/2021 aveva effettuato esami per «malessere» che documentavano **cortisolo 0.9 ug/dL (= 25 nmol/L)**. Alle analisi del P.S. **creatinina 0.67 mg/dL, sodio 141 mEq/L, potassio 3.54 mEq/L, glicemia 100 mg/dL**. Inviata presso SS Endocrinologia.

05/02/2021 Visita Endocrinologica. In anamnesi effettuata da 10 anni infiltrazioni di cortisone (1-3 all'anno) di cui l'ultima in dicembre 2020. Si prescrive **cortone acetato 25 mg (sick day rules)** e programmano esami

08/02/2021 gli esami ematochimici documentano **cortisolo 108 nmol/L ACTH 21.5 pg/mL (IPOCORTICOSURRENALISMO CENTRALE)**, con funzione anteroipofisaria integra (FT4 9.3 pg/mL, FSH 99.7 mUI/mL PRL 15.4 ng/mL IGF-1 162 ng/mL). RM cervello e tronco encefalico non patologia ipofisaria.

08/03/2021 ACTH test 1 ug. Cortisolo basale pari a 33 nmol/L, Cortisolo 30' pari a 151 nmol/L, Cortisolo 60' pari a 226 nmol/L (**IPOCORTICOSURRENALISMO CENTRALE**), continua con la terapia (che sa di **dover aumentare o sostituire con idrocortisone in caso di stress**)

25/08/2021 ACTH test 1 ug. Cortisolo basale pari a 271 nmol/L, Cortisolo 30' pari a 469 nmol/L, Cortisolo 60' pari a 483 nmol/L, [Cortisolo 90' pari a 594 nmol/L]. **IPOCORTICOSURRENALISMO CENTRALE RISOLTO. Stop terapia.** Prosegue controlli endocrinologici annuali.