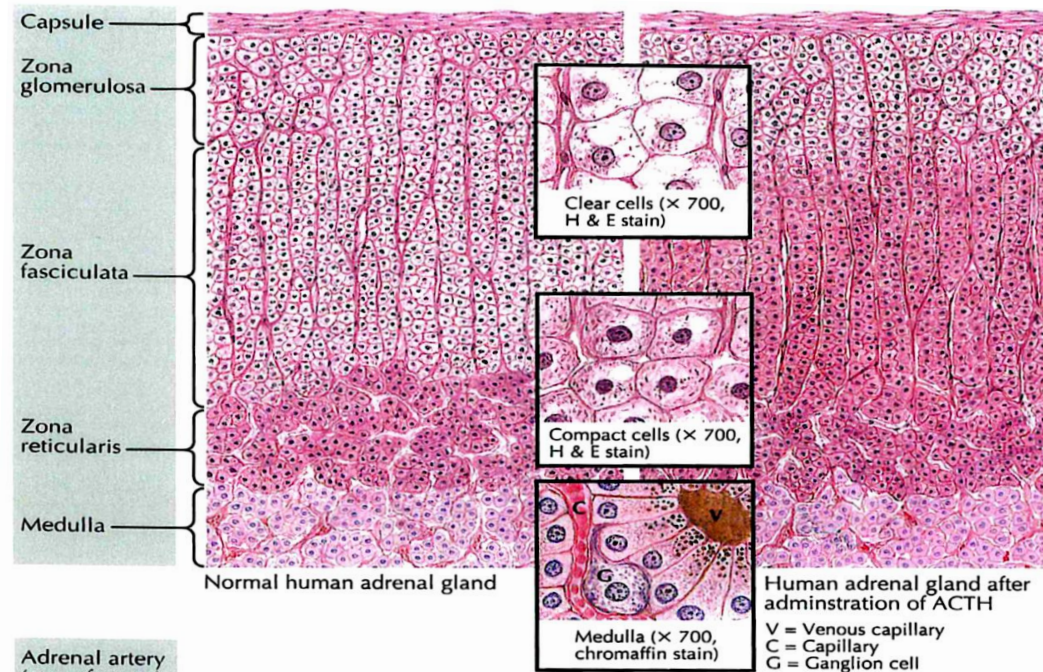


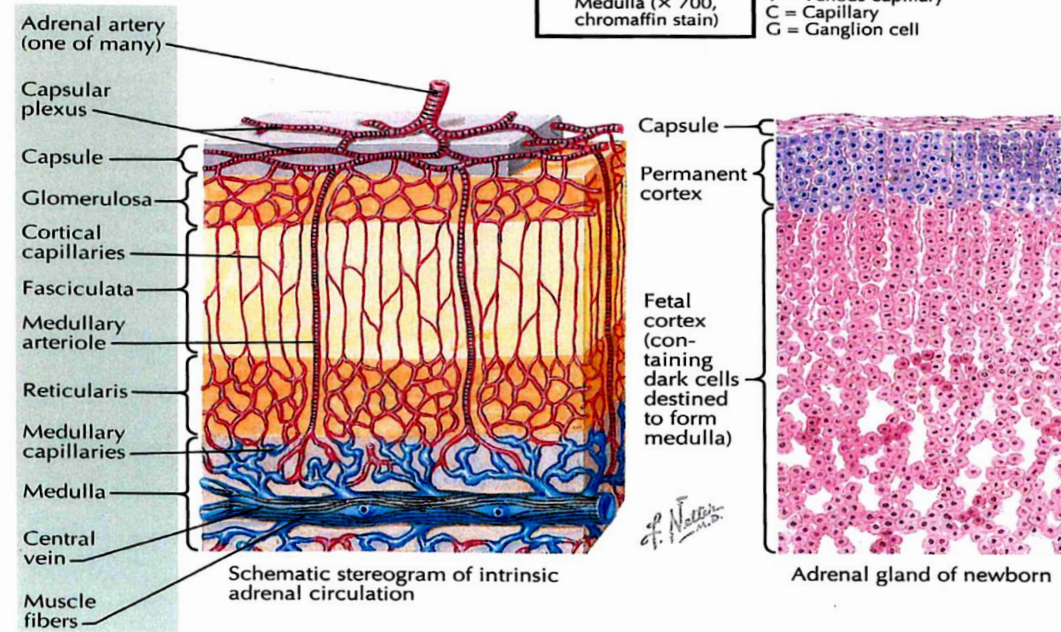
GHIANDOLA SURRENALE



MINERALOCORTICOIDI

GLUCOCORTICOIDI

ANDROGENI



CORTICALE

MIDOLLARE



ZONA GLOMERULARE

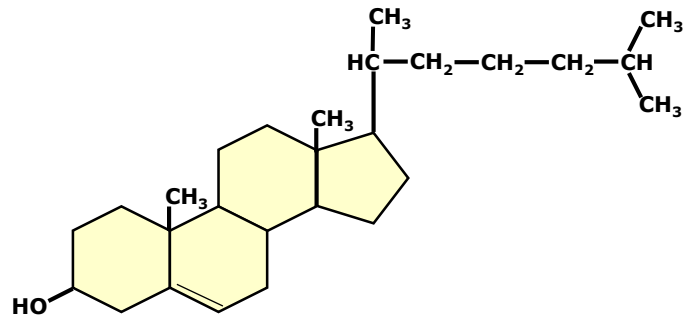
Aldosterone sintasi

ZONA FASCICOLATA

17 α -Idrossilasi

ZONA RETICOLARE

17,20 liasi (citocromo b5)



Colesterolo desmolasi

COLESTEROLO

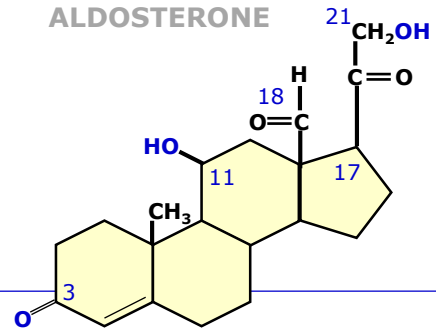
PREGNENOLONE

PROGESTERONE

11DEOSSICORTICOSTERONE

CORTICOSTERONE

ALDOSTERONE



17 α -Idrossilasi

17 α -Idrossilasi

21-Idrossilasi

11 β -Idrossilasi

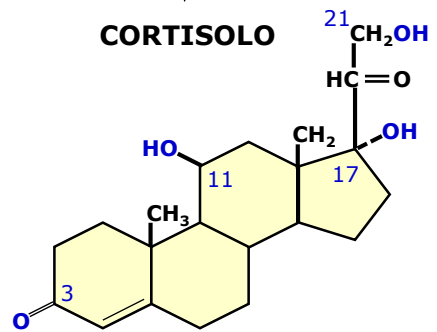
Aldosterone sintasi

17OHPREGNENOLONE

17OH PROGESTERONE

11DEOSSICORTISOLO

CORTISOLO



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

17,20 liasi

DEIDROEPIANDROSTERONE

ANDROSTENEDIONE

TESTOSTERONE

GLUCOCORTICOIDI

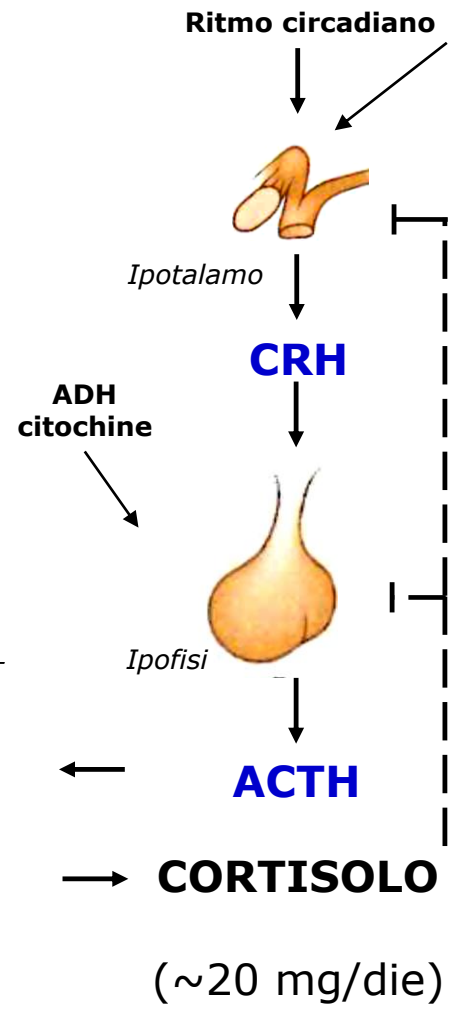
Glicocorticoidi sono chiamati così perché inducono un aumento della glicemia.

Nell'uomo il principale glucocorticoide è il cortisolo, anche il corticosterone (meno attivo) ha effetti simili

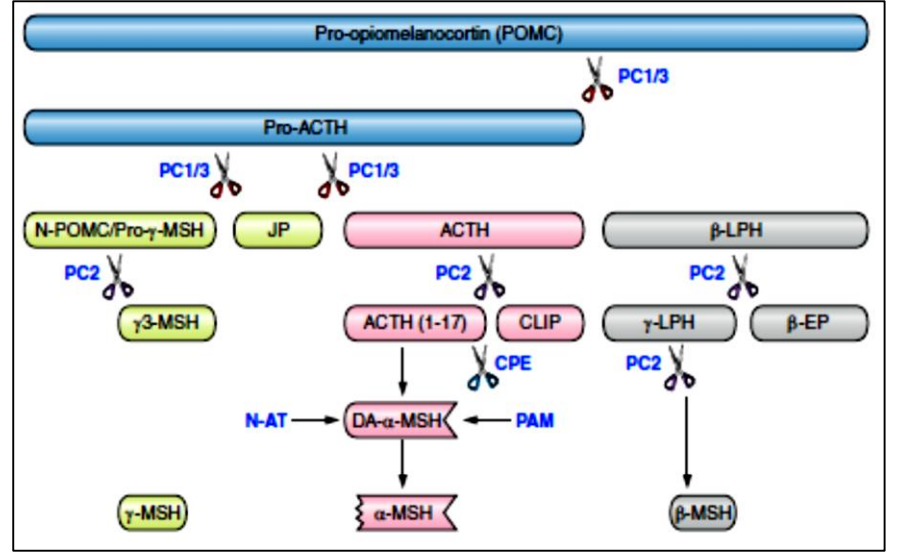
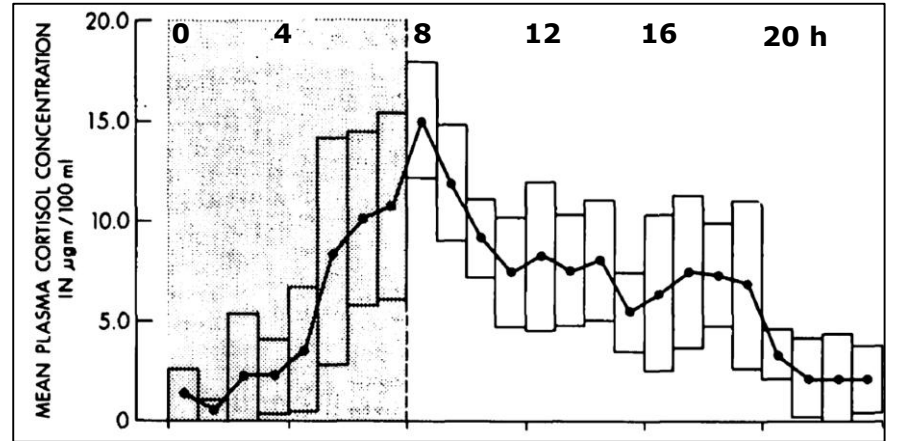
ANG II
 POTASSIO
 (ACTH)
 ALDOSTERONE



ACTH
 ANDROGENI



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



IPOFISI
 ALTRE SEDI

Effetti prodotti POMC –
 trofismo corteccia, appetito, pigmentazione cutanea, analgesia

Metabolismo glucidico

* **DIABETE**

Stimolazione gluconeogenesi epatica

Aumento degli enzimi gluconeogenetici (↑ PEPCK e glucosio-6-fosfatasi)
Aumento della mobilizzazione 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, mobilizzazione 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)

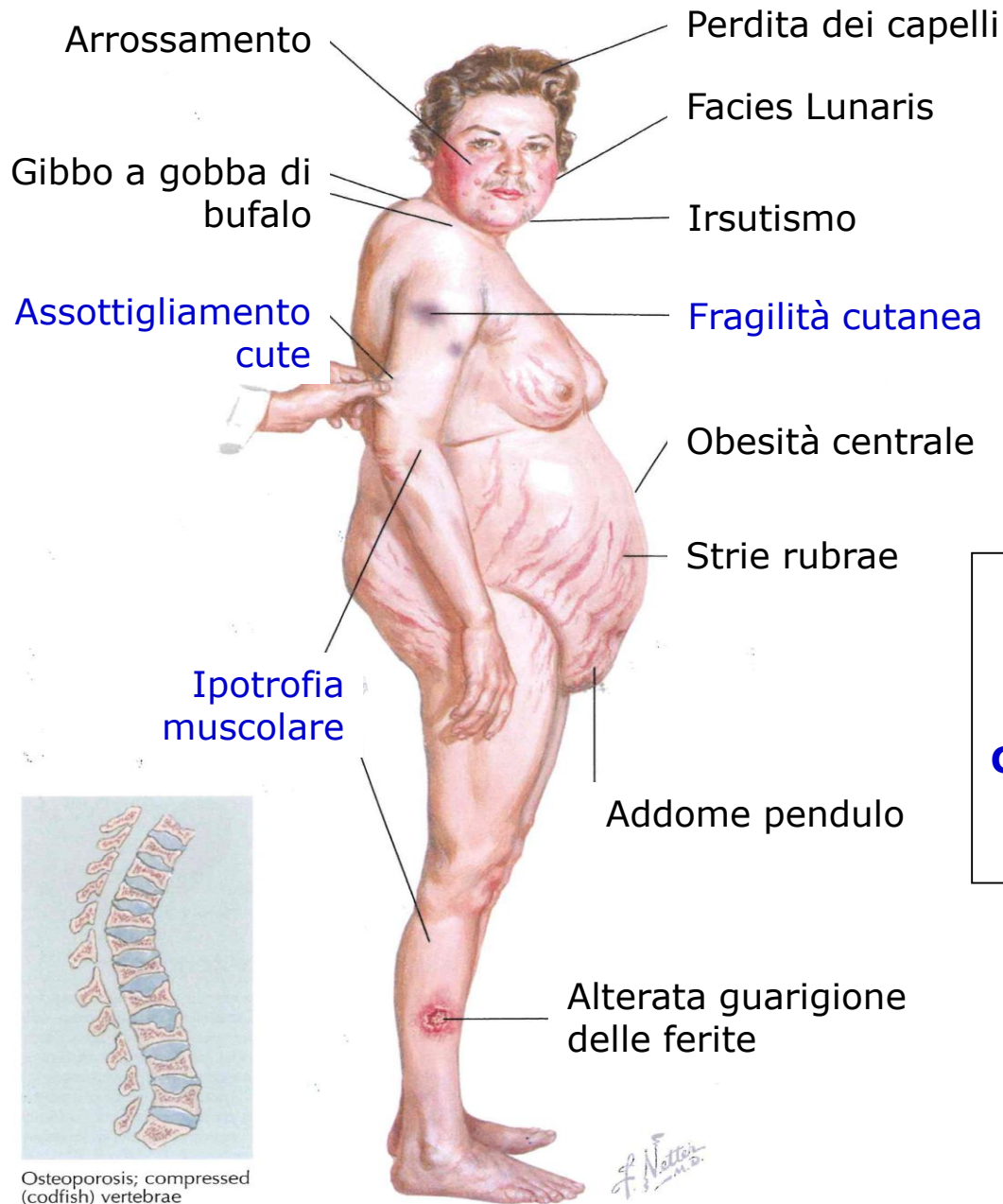


TABLE III—DISCRIMINANT INDICES OF CLINICAL FEATURES IN CUSHING'S SYNDROME

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

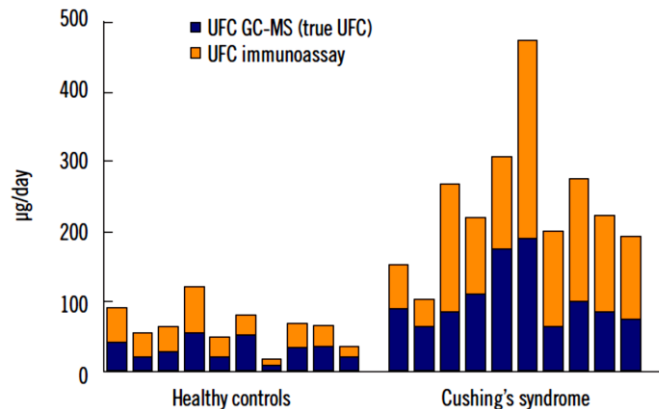
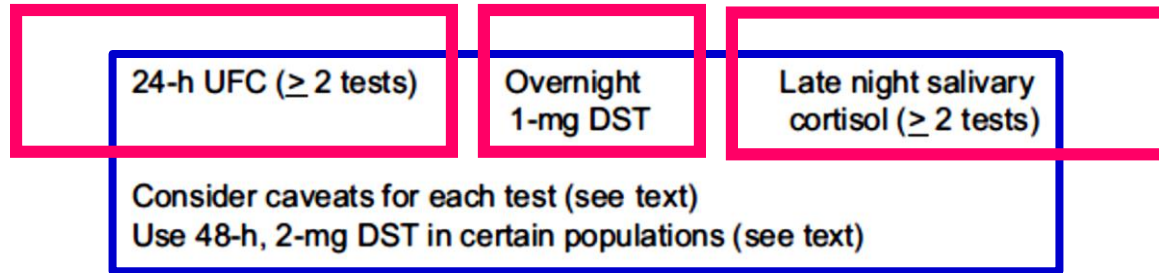
Almeno 3 sintomi/segni

	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.



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 11β-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

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

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.

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

DA RICORDARE

SINDROME DI CUSHING e Morbo di Cushing

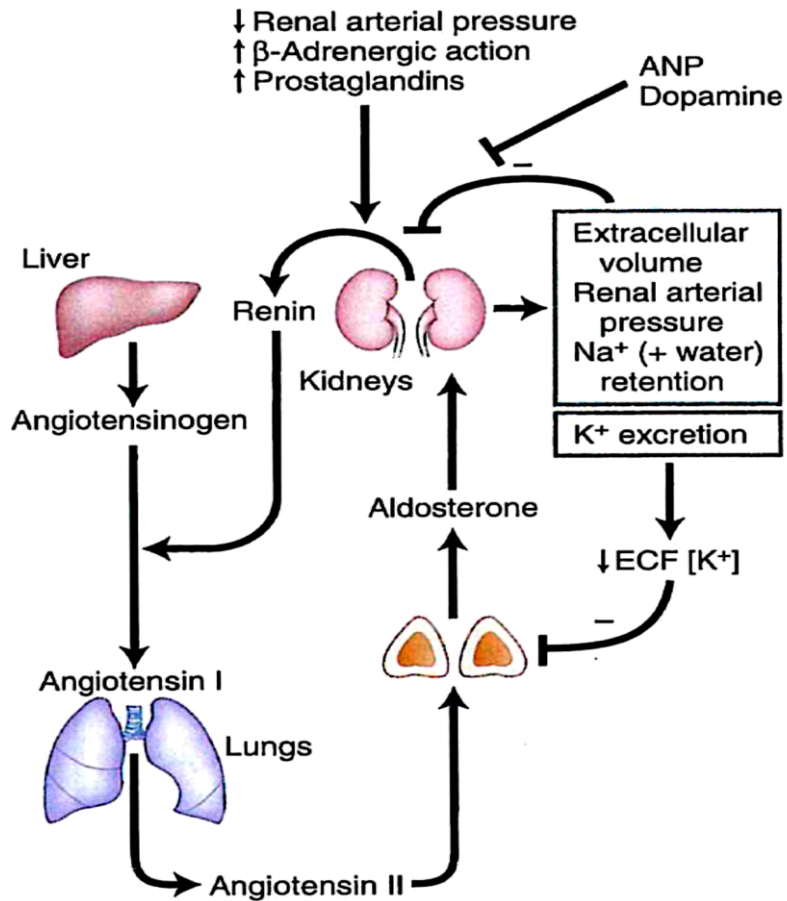
- Escludere sempre l'uso di cortisonici esogeni (sistemici, topici e inalatori).
- Nel sospetto di malattia eseguire almeno uno tra: cortisolo libero urinario 24 h (2 volte), cortisolo dopo soppressione con 1 mg di desametasone overnight, cortisolo salivare ore 23 (2 volte). -
- In presenza di ipercorticismo 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.

MINERALOCORTICOIDI

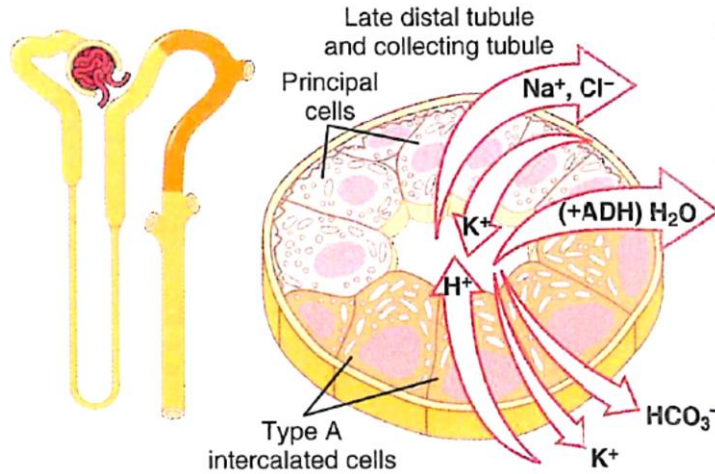
Mineralocorticoidi vengono chiamati così perché regola gli elettroliti (i minerali) dei fluidi corporei.

Nell'uomo il principale mineralocorticoide è l'aldosterone, in altri animali il deossicorticosterone

L'aldosterone promuove il riassorbimento di sodio e acqua a livello renale e l'eliminazione del potassio



B Regulation of aldosterone secretion



CELLULE PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE e DOTTO COLLETTORE

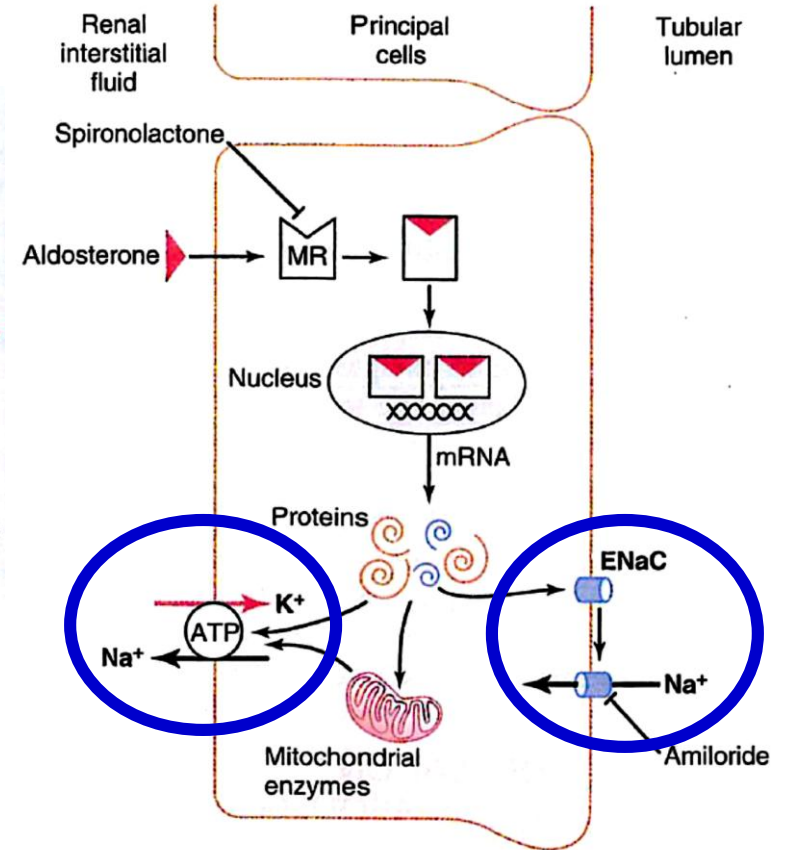
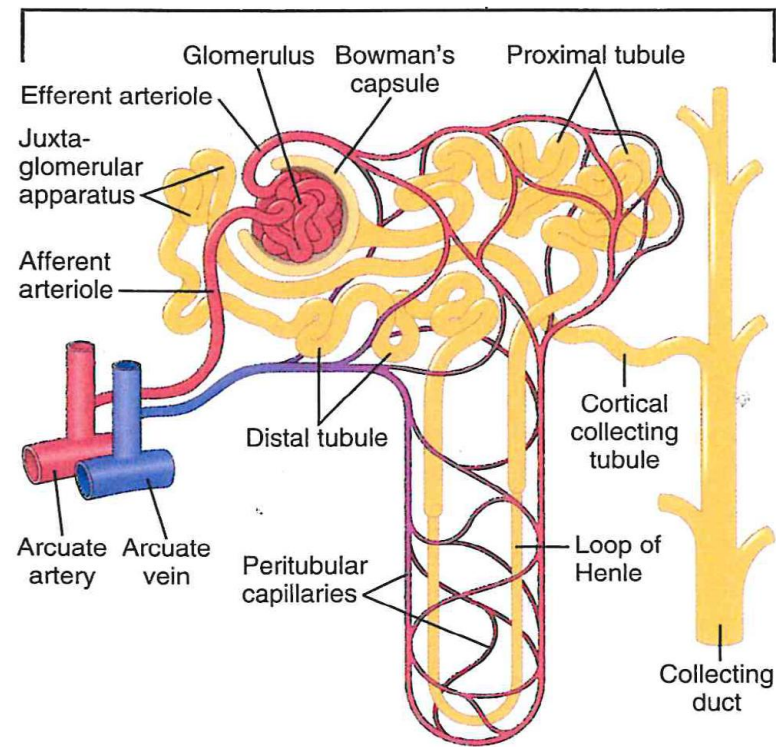


Figure 78-4. Aldosterone-responsive epithelial cell signaling pathways. Activation of the mineralocorticoid receptor (*MR*) by aldosterone can be antagonized with spironolactone. Amiloride is a drug that can be used to block epithelial sodium channel proteins (*ENaC*).



Ormone	Sito di Azione	Effetti
Angiotensina II	Tubulo prossimale, branca ascendente ansa Henle dotto collettore	↑ riassorbimento di sodio e acqua ↑ eliminazione H ⁺
Aldosterone	Tubulo e dotto collettore	↑ riassorbimento di sodio (e acqua) ↑ eliminazione K ⁺ H ⁺
ADH	Tubulo distale , tubulo e dotto collettore	↑ riassorbimento di acqua
ANP	Tubulo distale , tubulo e dotto collettore	↓ riassorbimento di sodio

SINDROME CONN

La sindrome di Conn è una malattia causata da un eccesso di mineralocorticoidi (aldosterone) o **iperaldosteronismo primitivo**.

Essa è stata descritta per la prima volta nel **1955** da **Jerome W Conn**, in una *giovane donna di 34 anni che si presentava per astenia, spasmi muscolari, ipertensione arteriosa e ipokaliemia e che veniva riscontrata affetta da un aldosteronoma, adenoma zona glomerulosa del surrene.*

L'iperaldosteronismo primitivo ha una prevalenza che varia dal 5.9 al 6.8% nella popolazione generale, arrivando fino al **12% nei pazienti con ipertensione e 20% nei pazienti con ipertensione resistente**.

L'iperaldosteronismo primitivo può avere diverse cause tra cui: **adenoma** unilaterale o bilaterale, iperplasia surrenalica, carcinoma corticosurrene (pazienti giovani con masse voluminose). Tra le forme **rare, genetiche**, ricordiamo il GRA *glucocorticoid-remediable aldosteronism* (rara) legata alla fusione di CYP11B1 e CYP11B2.

L'iperaldosteronismo porta a eliminazione renale di potassio e aumentato riassorbimento di sodio con conseguenti **ipokaliemia**, espansione del volume extracellulare e **ipertensione**. Alcalosi (per aumentata eliminazione di idrogenioni a livello renale). Astenia e spasmi muscolari (muscolo non si riesce a depolarizzare e contrarre). Stipsi.

10.000 bambini

4%

400

10.000 adulti

40%

4000

Neonati		Età scolare		Adolescenti		Adulti	
Primitiva	0	Primitiva	50	Primitiva	350	Primitiva	3600
Secondaria	400	Secondaria	350	Secondaria	50	Secondaria	400
Coartazione aortica	120	Nefropatie	220	Nefropatie	30	OSAS	120
Renovascolare	100	Coartazione aorta	70	Coartazione aorta	10	Iperaldosteronismo primario	90
Nefropatie	80	Renovascolare	35	Renovascolare	5	Renovascolare	80
Neoplastica	10	Endocrina	15	Endocrina	1	Nefropatie	40
Endocrina	4	Neoplastica	15	Neoplastica	1	Endocrina	20
Altre	...	Altre		Altre		Altre	

MORBO di ADDISON

Morbo di Addison

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

Morbo di Addison ipocorticosurrenalismo primario

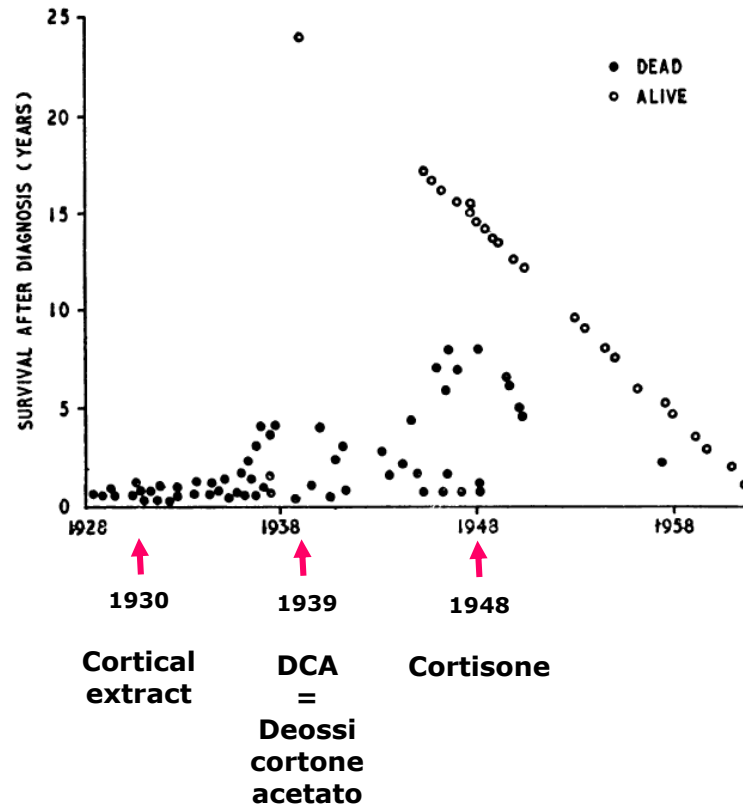
Papers and Originals

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



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**



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**

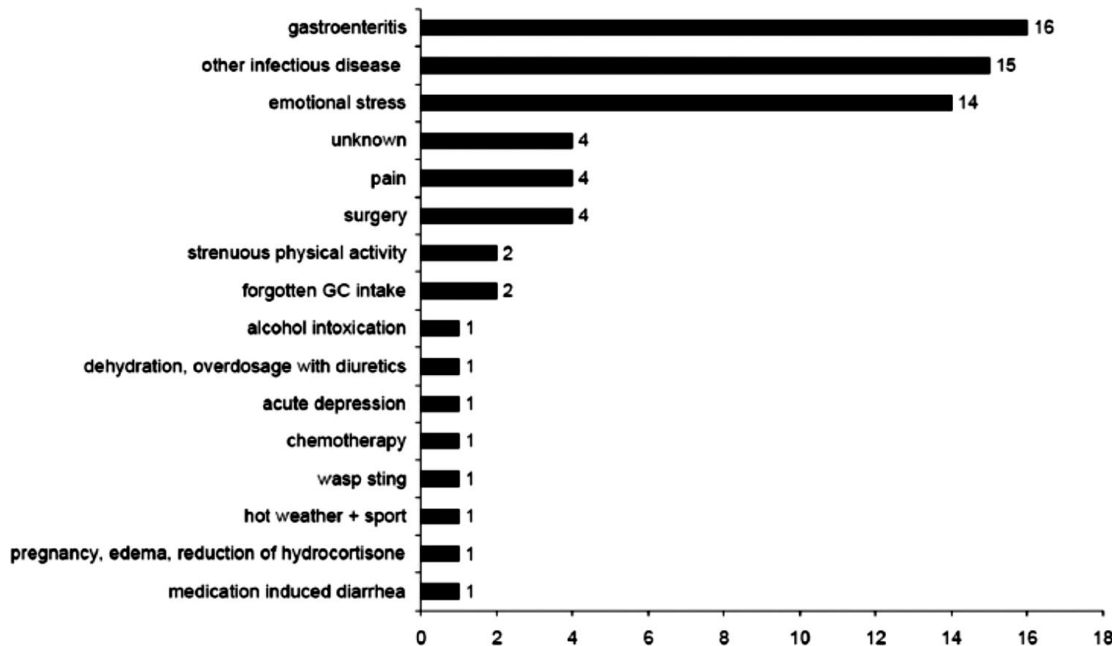
Altre cause: patologie sellari,
iatrogena (ricorda iCPI), autoimmune,
malattie granulomatose, genetiche

NO CORTISOLO SI ALDOSTERONE ↓o N ACTH

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



Emergency management of an adrenal crisis

If adrenal crisis is suspected, then treatment must be started immediately. It must not be delayed by investigations.

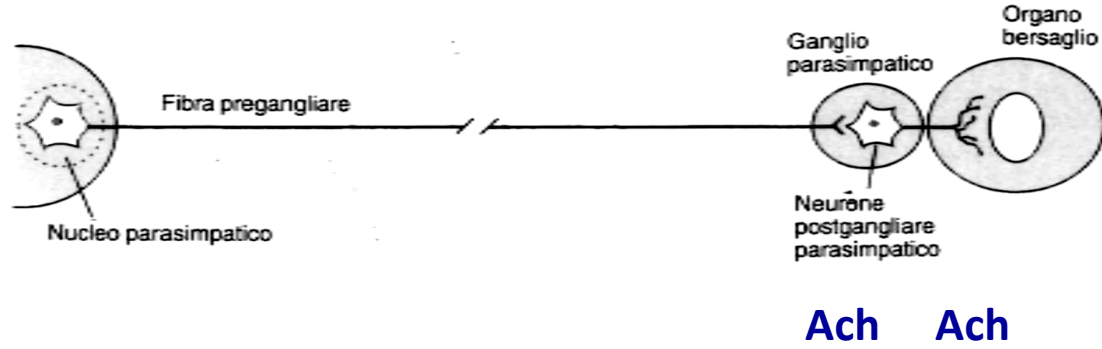
Hydrocortisone injection

- Hydrocortisone sodium phosphate 100 mg 1 ml vial of liquid, **or**
- Hydrocortisone sodium succinate 100 mg (Solu-Cortef powder) plus 2 ml vial of water
- Intramuscular (blue) needles and 2 ml syringes
- Three to five vials of injectable hydrocortisone in case of breakages and for a second emergency injection kit (for administration in case of vomiting, illness, accident, or other severe injury)

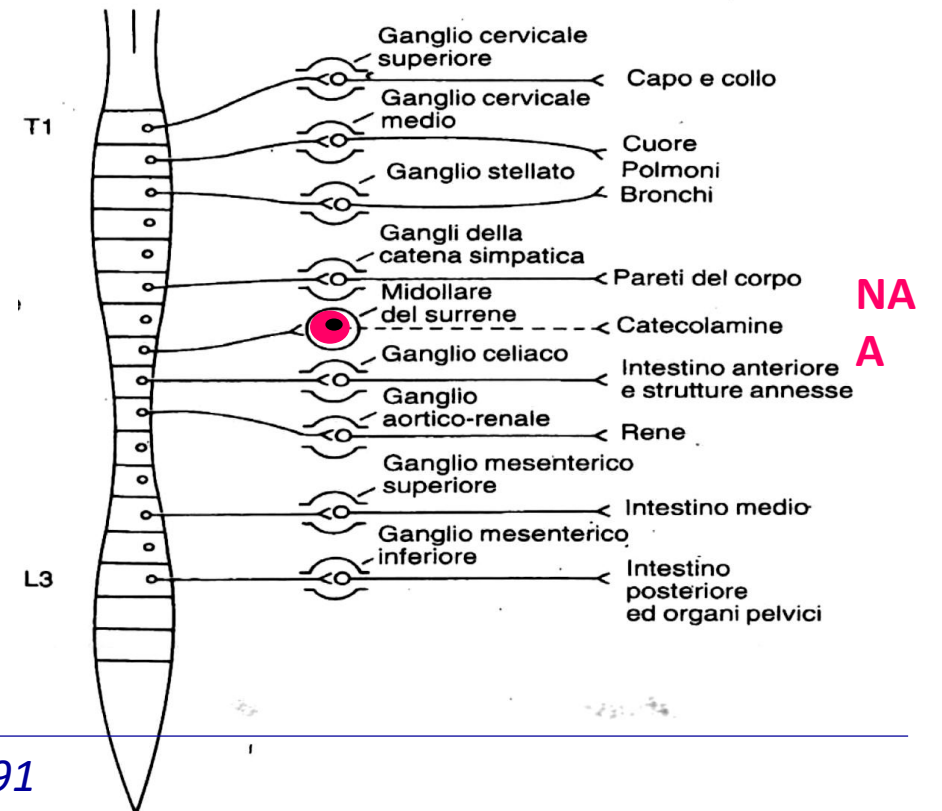
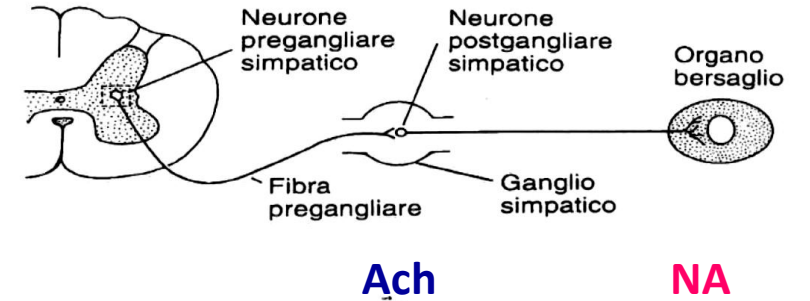
Note: Hydrocortisone acetate is slow acting so should not be used.

MIDOLLARE del SURRENE

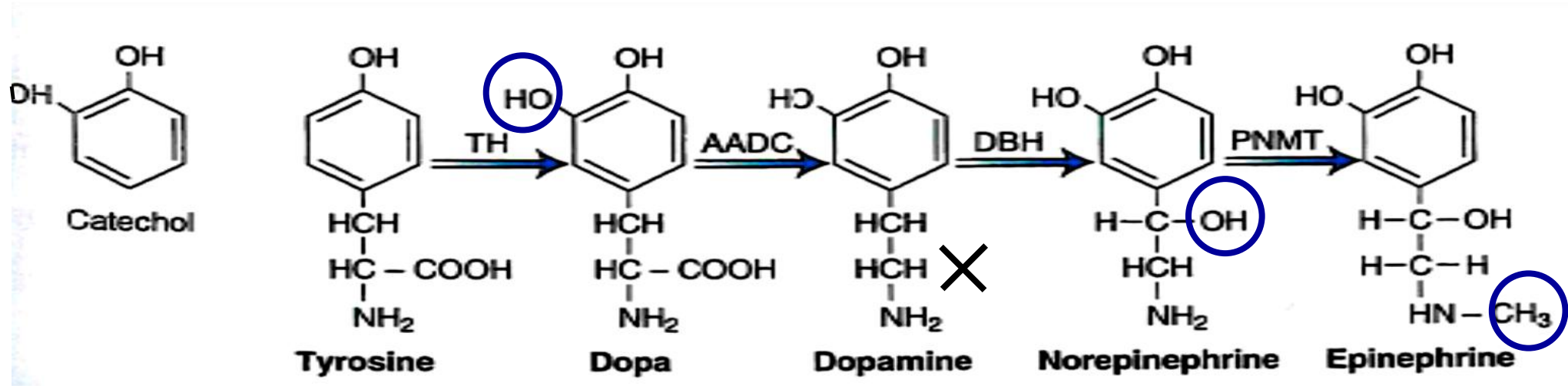
HNPGL



PPGL



TERMINAZIONI NERVOSE



-
Eccesso NA e A
+
Difetto NA e A
Cortisolo
cAMP
Protein-kinasi calcio dipendenti

Tirosina idrossilasi

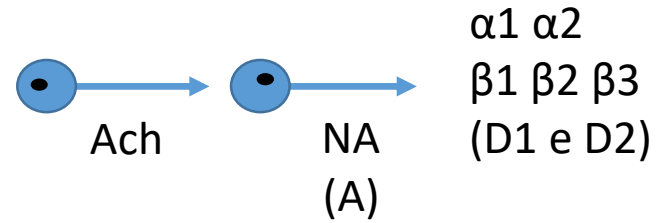
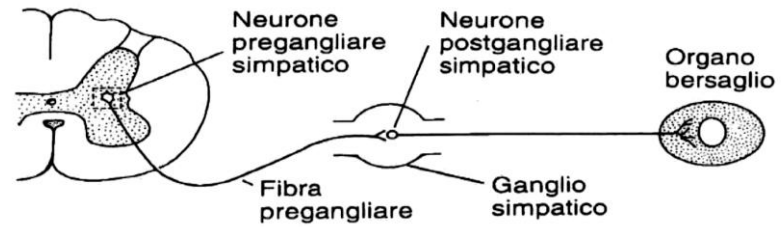
Dopa
decarbossilasi

Dopamina
idrossilasi

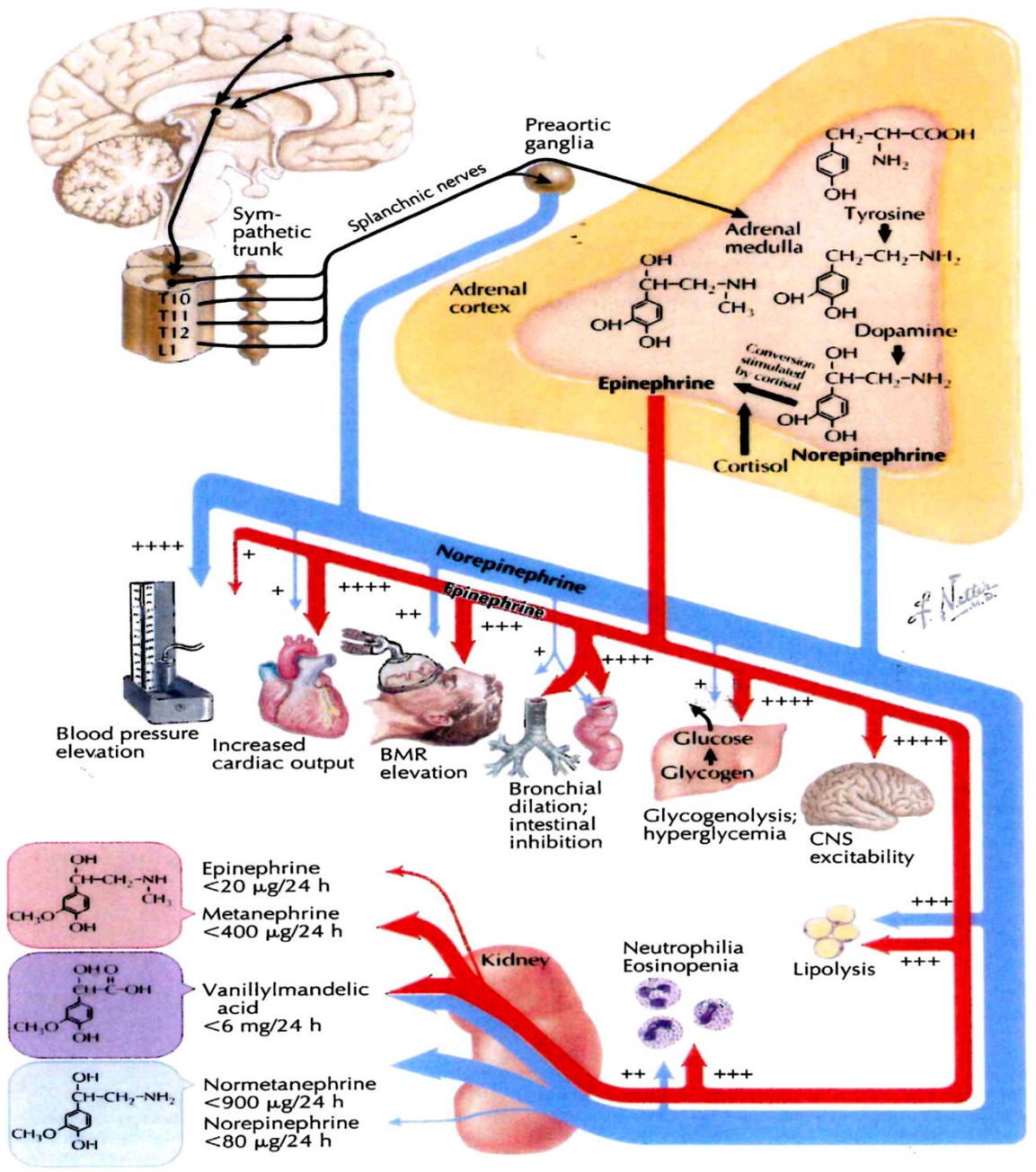
Metil-transferasi

+
Cortisolo

MIDOLLARE



$\alpha 1$	$\alpha 2$ (pre)	$\beta 1$	$\beta 2$	D1	D2 (pre)
Costrizione vasi	Inibizione rilascio NA	Cronotropismo	Rilassamento muscolo liscio bronchi (broncodilatazione), utero, vasi del muscolo scheletrico (coronarie)	Dilatazione vasi cererali, renali, mesenterici, e coronarie	Inibizione rilascio di NA
Contrazione sfinteri (intestino-vescica)		Inotropismo	Glicogenolisi		
		Rilascio renina	Stimolo rilascio NA		
		Lipolisi ($\beta 3$)			



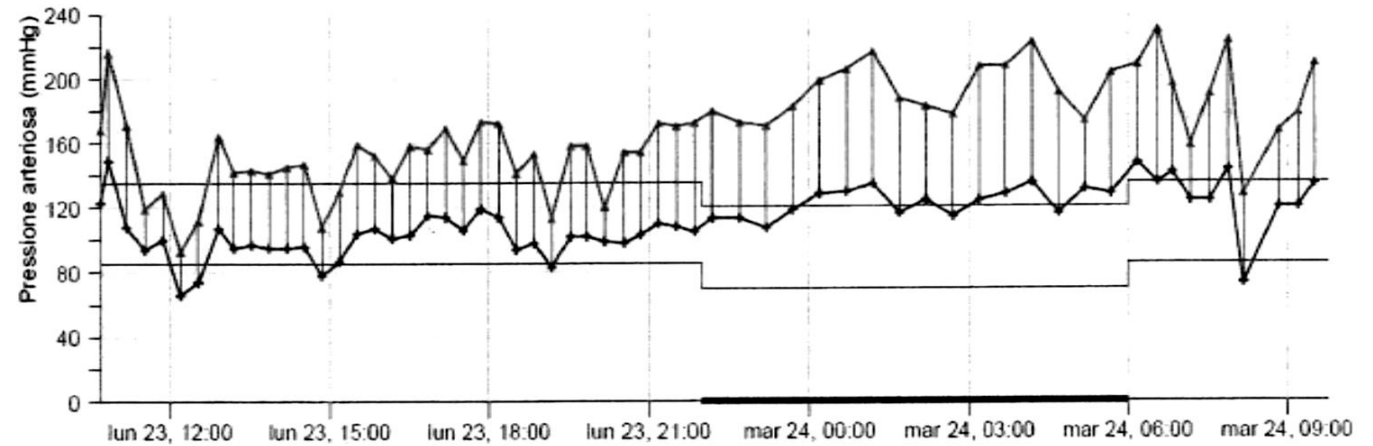
- 62 anni M
- Dolore addominale (colecistite)



U-Metanefrina libera 24h	931.2	v.r. 44-261
U-Normetanefrina libera 24h	823.2	v.r. 138-521

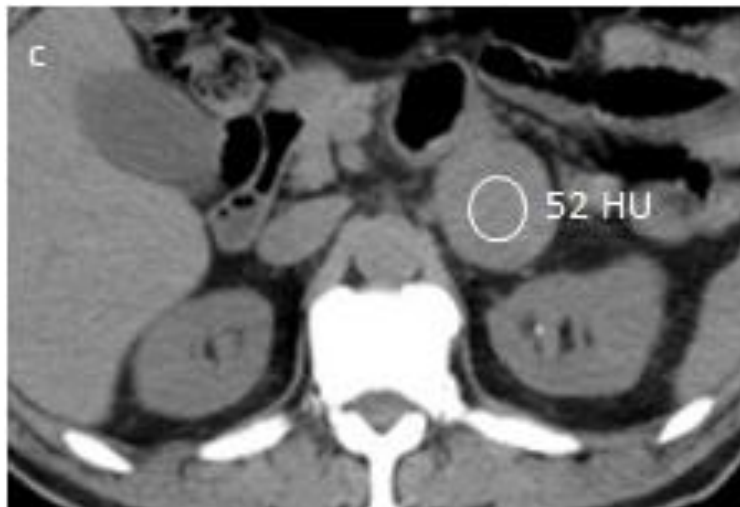
FEOCROMOCITOMA

- 37 anni M
- Tachicardia sinusale 120 bpm, crisi ipertensiva, sudorazioni profuse



U-Metanefrina libera 24h	6.7	v.r. 44-261
U-Normetanefrina libera 24h	2392.0	v.r. 138-521

PARAGANGLIOMA



U-Metanefrina libera 24h **931.2** v.r. 44-261
 U-Normetanefrina libera 24h **823.2** v.r. 138-521

NGS – studio geni: *FH, MAX, NF1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL, ATRX, DNMT3A, EGLN1, EGLN2, EPAS1, FGFR1, H3F3A, KIF1B, KMT2D, MDHS, MEN1, MERTK, MET, SDHAF1, SDHAF3, SDHAF4, SLC25A11, TP53* con esito **negativo per mutazioni**



[¹⁸F] FDOPA o [¹²³I] MIBG

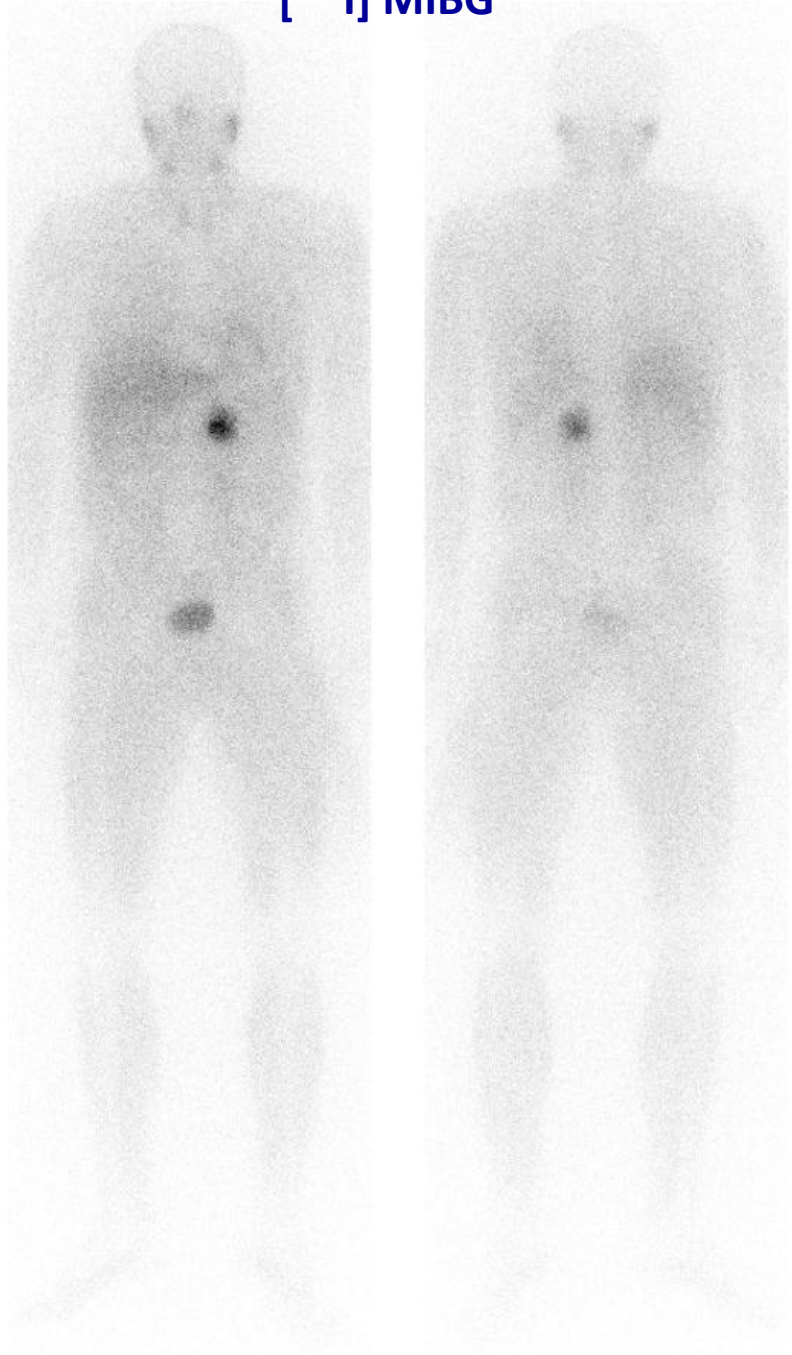
U-Metanefrina libera 24h 6.7 v.r. 44-261
 U-Normetanefrina libera 24h **2392.0** v.r. 138-521

NGS – studio geni: *FH, MAX, NF1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL, ATRX, DNMT3A, EGLN1, EGLN2, EPAS1, FGFR1, H3F3A, KIF1B, KMT2D, MDHS, MEN1, MERTK, MET, SDHAF1, SDHAF3, SDHAF4, SLC25A11, TP53* con esito **presenza variante c.314T>A del gene SDHB**



[⁶⁸Ga] SSA

[¹²³I] MIBG



[⁶⁸Ga] SSA

