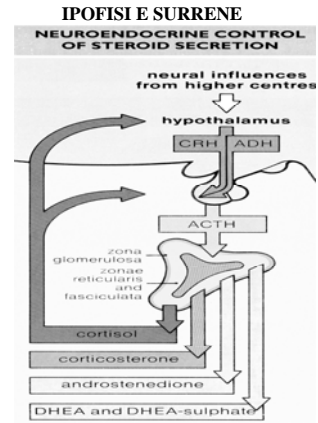


MORBO DI ADDISON

Il morbo di Addison (MA) è una condizione clinica risultante dalla distruzione bilaterale della corteccia surrenalica a cui consegue una inadeguata secrezione di ormoni surrenalici (in questo caso è definito primario) o può dipendere da un deficit ipofisario o diencefalico di ACTH o di CRH (in questo caso è definito secondario o terziario).



IPOFISI E SURRENE

La secrezione di ACTH è pulsatile ed ha una ritmicità circadiana caratterizzata da un picco mattutino e da un progressivo declino durante la giornata

Fattori che stimolano l' ACTH: Corticotropina
Pasto
Stress (fisici, psichici)
Ipoglicemia
Vasopressina

Fattori che inibiscono l' ACTH: Cortisolo
Glucocorticoidi di sintesi
Dopamina
GABA

CLASSIFICAZIONE DEL MORBO DI ADDISON PRIMARIO

- Insufficienza corticosurrenalica acuta (crisi surrenalica)
- Insufficienza corticosurrenalica cronica (Malattia di Addison)

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA PRIMARIA

E' piuttosto rara e si manifesta in varie condizioni

1. Come "crisi" in un paziente con insufficienza corticosurrenalica cronica, scatenata da un qualunque stress che richieda una pronta disponibilità di corticosteroidi da parte di ghiandole incapaci di rispondere.
2. Per un calo troppo rapido di steroidi, in pazienti con funzione corticosurrenalica soppressa da una prolungata somministrazione di steroidi
3. Come risultato della completa distruzione di entrambi i surreni

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA ACUTA PRIMARIA

Cause di distruzione corticosurrenalica

- 3a) Nei neonati con parto particolarmente difficoltoso e considerevoli traumi e ipossia, si può manifestare una massiva emorragia che inizia nella midollare, per poi estendersi alla corticale del surrene
- 3b) Nei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico e che sviluppano una CID, si può avere un infarto emorragico delle surrenali, eventualmente potenziato dalla terapia anticoagulante
- 3c) In corso di batteriemia, si può avere una massiva emorragia surrenalica, che configura la cosiddetta sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Questa rara sindrome è caratterizzata da:

1. Infezione diffusa setticemica, più spesso causata da meningococchi, ma occasionalmente anche da gonococchi, pneumococchi e stafilococchi
2. Ipotensione rapidamente ingravescente, fino allo shock
3. CID con porpora cutanea disseminata
4. Insufficienza corticosurrenalica acuta associata a emorragia massiva corticosurrenalica bilaterale

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA CRONICA (MORBO DI ADDISON)

La Malattia di Addison è una rara condizione causata da un processo distruttivo cronico della corteccia surrenalica. La malattia si manifesta subdolamente in ogni età, ma più frequentemente negli adulti, quando oltre il 90% del tessuto corticale è ormai distrutto

CLASSIFICAZIONE DEL MORBO DI ADDISON

- ↙ Insufficienza corticosurrenalica acuta (crisi surrenalica)
- ↘ Insufficienza corticosurrenalica cronica (Malattia di Addison)

Etiopatogenesi

Oltre il 90% dei casi di insufficienza cronica sono attribuibili alla surrenalite autoimmune, alla TBC o a neoplasie metastatiche.

La surrenalite autoimmune da sola è responsabile di oltre il 70% dei casi di Malattia di Addison. Nella metà dei casi il surrene è l'unico organo colpito dal processo autoimmune, mentre nei casi rimanenti altri organi possono essere colpiti

Prevalenza

Recentemente è stata riscontrata una prevalenza clinica della malattia circa 1/8.500 individui nei paesi occidentali con incidenza di 5-6 casi/milione/anno, costituita dal 93% dei casi da forme idiopatiche e/o autoimmuni.

Rapporto F/M: 2,6-1.

CAUSE DI INSUFFICIENZA SURRENALICA

Primario (morbo di Addison)

- Autoimmune
- Tubercolare
- Tumori primitivi o metastatici
- Emorragie e/o infarto
- Malattie infiltrative
- AIDS
- Iatrogenica (chirurgia, farmaci)
- Deficit familiare di glucocorticoidi
- Sindrome da resistenza al cortisolo

CAUSE DI INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

Ad insorgenza acuta

INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA:

Emorragia, necrosi, trombosi surrenaliche in corso di infezioni meningococciche o altri tipi di sepsi, di coagulopatie, di terapia anticoagulante, di patologie autoimmuni (Sindrome da anticorpi antifosfolipidi)

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA ACUTA PRIMARIA

Cause di distruzione corticosurrenalica

- Nei neonati con parto particolarmente difficoltoso e considerevoli traumi e ipossia, si può manifestare una massiva emorragia che inizia nella midollare, per poi estendersi alla corticale del surrene
- Nei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico e che sviluppano una CID, si può avere un infarto emorragico delle surrenali, eventualmente potenziato dalla terapia anticoagulante
- In corso di batteriemia, si può avere una massiva emorragia surrenalica, che delinea la cosiddetta sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Questa rara sindrome è caratterizzata da:

1. Infezione diffusa setticemica, più spesso causata da meningococchi, ma occasionalmente anche da gonococchi, pneumococchi e stafilococchi
2. Ipotensione rapidamente ingravescente, fino allo shock
3. CID con porpora cutanea disseminata
4. Insufficienza corticosurrenalica acuta associata a emorragia massiva corticosurrenalica bilaterale

CAUSE DI INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

- Adrenalite autoimmune:
 - isolata
 - sindromi poliendocrine autoimmuni tipo 1, 2 e 4
- malattie granulomatose (tubercolosi ed infezioni fungine)
- infezioni virali
- disordini metabolici, malattie neoplastiche primitive o metastatiche
- vasculiti
- cause chirurgiche, radiazioni
- deficit enzimatici della sintesi del cortisolo (forme neonatali)
- sindrome di Cushing materna
- ipoplasia congenita surrenalica
- traumi alla nascita
- anomalie del recettore dell'ACTH

MORBO DI ADDISON AUTOIMMUNE

Il Morbo di Addison autoimmune è una malattia plurifattoriale indotta da fattori **genetici, ambientali ed immunologici**.

Per quanto riguarda quelli immunologici, si pensa che un ipotetico fattore esogeno possa indurre un'anomala espressione di molecole HLA di Classe II da parte delle cellule della corticale.

Questo implica un reclutamento di cellule T-helper (Th) autoreattive che attivandosi producono IL-2 e INF- γ che inducono a loro volta un'iperespressione di molecole HLA di Classe I ed il reclutamento di linfociti T-citotossici (Tc) autoreattivi.

Questi sarebbero responsabili del danno della cellula bersaglio.

Le cellule Th liberano anche IL-5, IL-6 che attivano linfociti B autoreattivi, che producono autoanticorpi anti-corticosurrene e anti-recettore dell'ACTH di tipo bloccante.

Il meccanismo immunopatogeno più probabile, che determina le lesioni nel morbo di Addison, è quello citotossico diretto da linfociti (Tc) infiltranti il tessuto surrenalico .

MORBO DI ADDISON AUTOIMMUNE

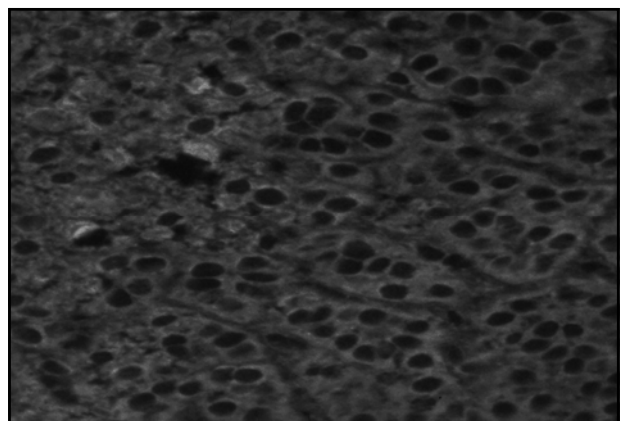
L'identificazione e la clonazione molecolare dell' enzima 21-idrossilasi (21OH), che è il maggiore target di autoanticorpi nel morbo di Addison autoimmune, ha reso possibile lo sviluppo di sensibili e specifici metodi radio-immunologici per la ricerca degli autoanticorpi (21OHAb), i quali, insieme con il classico dosaggio degli autoanticorpi anti-corteccia surrenalica (ACA), valutato con la tecnica di immunofluorescenza indiretta su sezioni criostatate di ghiandola surrenalica, permette oggi l' identificazione certa dei casi di morbo di Addison autoimmune

Resta da definire se altri autoantigeni surrenalici come i 17-idrossilasi (17OH), o il side chain cleavage enzyme (scc) possano essere associati al morbo di Addison autoimmune

AUTOANTICORPI E ADDISON

Per quanto riguarda gli autoanticorpi anti-microsomi del surrene essi riconoscono la 21-idrossilasi, che è un enzima surrene-specifico appartenente alla famiglia del citocromo P450 localizzato nel reticolo endoplasmico.

Esso è coinvolto nella sintesi dei glucocorticoidi, dei mineralcorticoidi e degli ormoni sessuali



SURRENE

**ANTICORPI RIVOLTI VERSO ALCUNI ENZIMI CHE SI
COMPORTANO COME ANTIGENI NELLE MALATTIE
AUTOIMMUNI ENDOCRINE VALUTATI MEDIANTE TECNICA
RADIOIMMUNOLOGICA**

- Anticorpi anti **21 idrossilasi**
- Anticorpi anti **17 idrossilasi**
- Anticorpi anti **side chain clivage** (scc)
- Anticorpi anti **P450**

**STORIA
NATURALE**

Il morbo di Addison autoimmune, come molte altre malattie autoimmuni d'organo, ha un lungo periodo prodromico asintomatico caratterizzato dalla presenza degli ACA e/o dei 21OHAb e definito come iposurrenalismo subclinico. Al riguardo è stata proposta una classificazione in 5 stadi

**STORIA NATURALE DEL MORBO DI ADDISON
AUTOIMMUNE**

S ta di o	ACA	PRA	Aldosterone	Cortisolo	Cortisolo dopo ACTH	ACTH	Segni clinici
0	Positivi	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Assenti
1	Positivi	Elevata	Normale/basso	Normale	Normale	Normale	Assenti
2	Positivi	Elevata	Normale/basso	Normale	Basso	Normale	Assenti
3	Positivi	Elevata	Normale/basso	Normale	Basso	Elevato	Assenti
4	Positivi	Elevata	Basso	Basso	Basso	Elevato	Presenti

MORBO DI ADDISON NELLE SPA

SPA TIPO 1	Candidiasi cronica, ipoparatiroidismo, morbo di Addison
SPA TIPO 2	Morbo di Addison, malattie autoimmuni della tiroide, diabete mellito tipo 1
SPA TIPO 3	Malattie autoimmuni della tiroide a) Diabete mellito tipo 1, ipofisite linfocitaria, menopausa precoce, diabete insipido autoimmune b) Gastrite atrofica, morbo celiaco, anemia perniciososa, epatite autoimmune, cirrosi biliare primitiva c) Vitiligo, alopecia, miastenia gravis, sclerosi multipla d) Artrite reumatoide, LES, vasculite, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren
SPA TIPO 4	Due o più malattie autoimmuni organo specifiche che non rientrano nelle combinazioni delle prime tre.

SINDROME POLIENDOCRINA AUTOIMMUNE DI TIPO I

Candidiasi cronica
Ipoparatiroidismo
Morbo di Addison

Diabete mellito tipo 1
Menopausa precoce
Ipofisite
Gastrite cronica atrofica (GCA)
GCA + anemia perniciosa
Vitiligine
Alopecia areata

SINDROME POLIENDOCRINA AUTOIMMUNE TIPO 1

La SPA di tipo 1 è definita come poliendocrinopatia autoimmune endocrina, candidiasi e distrofia ectodermica (APECED).

Rappresenta l'unica SPA correlata a mutazioni genetiche presenti sul cromosoma 21. Inoltre recentemente è stata correlata a mutazioni puntiformi di uno specifico gene AIRE (autoimmune regulator) che sembra regolare un fattore di trascrizione nello sviluppo della tolleranza immunitaria

**MANIFESTAZIONI CLINICHE MAGGIORI NELLA SPA
TIPO 1**

Morbo di Addison

Rappresenta la manifestazione più tardiva riscontrabile nella SPA tipo 1 (80-100% con un'età media di insorgenza di 12 anni) mentre è la più frequente nella SPA tipo 2.

La ghiandola surrenalica appare infiltrata da linfociti, plasmacellule e macrofagi determinando un quadro istopatologico di adrenalite linfocitaria.

Nei pazienti con Addison possono essere riscontrati in circolo anticorpi anti corteccia surrenalica (ACA), anti cellule steroide secernenti (StcA), anti 17 idrossilasi (17OHAb) e anti 21 idrossilasi (21OHAb).

SINDROME POLIENDOCRINA AUTOIMMUNE DI TIPO II

Morbo di Addison (sempre presente)
Malattie autoimmuni tiroidee
Diabete mellito tipo 1

Gastrite cronica atrofica (GCA)
GCA + anemia perniciosa
Menopausa precoce
Vitiligine
Alopecia areata
Miastenia gravis
Ipofisite

CAUSE GENETICHE DI MORBO DI ADDISON

Adrenoleucodistrofia

L'adrenoleucodistrofia X-linked (ALD) è la più frequente causa genetica di MA rappresentando il 20-35% dei casi di malati maschi.

Nell' ALD i surreni vanno incontro ad una progressiva atrofia. La zona glomerulare può essere normale, ma la zona fascicolata contiene nidi di cellule corticali in degenerazione balloniforme.

Con il progredire della malattia i surreni possono essere simili a quelli delle forme autoimmuni, in quanto le cellule possono degenerare e scomparire, ma si differenziano da queste ultime per l'assenza di infiltrati linfocitari

L' ALD è un disordine ereditario legato al cromosoma X che coinvolge i depositi di lipidi e che colpisce il surrene, le gonadi ed il sistema nervoso.

Essa predilige i maschi tra i 5-15 anni di età e porta alla morte in pochi anni attraverso una demielinizzazione ed una gliosi cerebrale. Anche le femmine eterozigoti possono avere lesioni surrenaliche subcliniche, che raramente raggiungono la fase clinica.

La malattia è un disordine perossisomico il cui difetto consiste nella ridotta capacità di ossidare gli acidi grassi a catena molto lunga di 24-30 atomi di carbonio (very long chain fatty acids o VLCFA) che pertanto si accumulano nei tessuti come esteri di colesterolo

Altre cause genetiche di morbo di Addison

Ipoplasia surrenalica congenita (ISC)

mutazione del gene DAX-1 X-linked caratterizzata nei maschi affetti, da una concomitante presenza di insufficienza surrenalica e di ipogonadismo ipogonadotropo. Inoltre mutazioni puntiformi del recettore per l'ACTH sono state trovate nell'insufficienza surrenalica familiare o "deficit familiare isolato per i glucocorticoidi" (IDG).

Altre cause genetiche di morbo di Addison

Deficit familiare isolato per i glucocorticoidi (IDG)

Questa forma di morbo di Addison si manifesta per lo più in età pediatrica, è caratterizzata da resistenza del corticosurrene all'azione dell' ACTH e determina un quadro clinico simile all'insufficienza surrenalica con livelli di cortisolo bassi e di ACTH elevati, ma normale asse renina-aldosterone

Essa riconosce come meccanismo patogenetico, almeno in alcuni casi, la presenza di mutazioni del recettore dell' ACTH oppure difetti post-recettoriali come le mutazioni del recentemente identificato gene ALADIN, che caratterizzano la sindrome delle tre "A" (o IDG di Tipo 2) che consiste nell' associazione di insufficienza surrenalica (Adrenal sufficiency), Acalasia e xeroftalmia (Alacrimia), talvolta Atassia

Recettore per l'ACTH

Il recettore per l'ACTH appartiene alla famiglia dei recettori di membrana associati alla proteina G, una proteina di 297 amminoacidi con 7 domini trans- membrana. Il gene che codifica questo recettore è stato clonato recentemente ed è collocato sul braccio corto del cromosoma 18, e la porzione codificante ricopre una regione di circa 1 Kb. Al momento sono state descritte sette diverse mutazioni del recettore dell'ACTH in alcune famiglie di IDG, esse possono compromettere la capacità del recettore di riconoscere e legare l'ACTH o di attivare la proteina G e quindi di trasmettere il segnale.

Queste mutazioni sono trasmesse con meccanismo autosomico recessivo ed il paziente con insufficienza cortico-surrenalica può essere omozigote per la mutazione o eterozigote per due diverse mutazioni

MORBO DI ADDISON POST-TUBERCOLOSI

La diagnosi del morbo di Addison post-tubercolosi è ancora basata sia sui dati anamnestici sia sui risultati radiologici, confermati dall'assenza di segni immunologici e biochimici di morbo di Addison o di ALD.

Così il tipico paziente con morbo di Addison post-TBC ha una storia clinica positiva per TBC polmonare, ossea, pelvico-peritoneale o genito-urinaria e immagini alla tomografia computerizzata di ingrandimento del volume delle ghiandole surrenaliche con o senza calcificazioni

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA PRIMARIA

E' piuttosto rara e si manifesta in varie condizioni

1. Come "crisi" in un paziente con insufficienza corticosurrenalica cronica, scatenata da un qualunque stress che richieda una pronta disponibilità di corticosteroidi da parte di ghiandole incapaci di rispondere.
2. Per un calo troppo rapido di steroidi, in pazienti con funzione corticosurrenalica soppressa da una prolungata somministrazione di steroidi
3. Come risultato della completa distruzione di entrambi i surreni

DECORSO CLINICO

La Malattia di Addison inizia insidiosamente, e non si rende manifesta finché oltre il 90% della corticale non è distrutto, e i livelli di steroidi circolanti non sono scesi notevolmente.

Le manifestazioni cliniche principali sono: affaticabilità, debolezza, anoressia, nausea e vomito, calo ponderale, ipotensione e iperpigmentazione cutanea, soprattutto nelle zone esposte al sole e alla pressione, come collo, gomiti, ginocchia e nocche.

Manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenalica

- **astenia , affaticabilità depressione**
- **anoressia, perdita di peso**
- **ipotensione ortostatica, vertigine**
- **nausea, vomito, diarrea**
- **iponatriemia, ipoglicemia, linfocitosi,**
- **anemia normocitica lieve, eosinofilia**

Manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenalica

iperpigmentazione
iperkaliemia
vitiligine
TCA
sintomi nervosi centrali della
adrenoleucodistrofia

SEGNI E SINTOMI

- **Insufficienza cronica**
 - Astenia, adinamia 100%
 - Perdita di peso 100%
 - Anoressia 100%
 - Iperpigmentazione cute 92%
 - Ipotensione 88%
 - S. gastro-intestinali 56%
- **Nausea, Vomito**
- **Addome acuto**
 - Appetito smodato per il sale 19%
 - Ipotensione posturale sintomatica 12%



Manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenalica

Insufficienza surrenalica secondaria e patologie associate

pallore cutaneo in assenza di anemia
amenorrea, calo della libido, ipotrofia testicolare
riduzione dei peli pubici ed ascellari
ipotiroidismo secondario
deficit crescita puberale, pubertà ritardata
cefalea, disturbi visivi
diabete insipido

Addison's Disease

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

normal adrenal
Addison's from TB
auto-immune Addison's
iron overload
hypotension hyperkalemia

hypopigmentation
"mental illness"
nausea
weight loss
weakness
sudden death

ACTH stimulation test

Blood cortisol level after ACTH injector

Normal Adrenal insufficiency

Repeat: Improvement suggests pituitary disease ("secondary Addison's"); no improvement indicates primary adrenal disease.

IPOSURRENALISMO SECONDARIO DEFICIT DI SECREZIONE DI ACTH

ADULTI: Astenia, adinamia, depressione, nausea, ipotensione arteriosa, disidratazione, affaticabilità, sonnolenza, pallore, anoressia, perdita di peso, ipoglicemia, cute secca e sottile

ETA' PREPUBERE: Oltre ai sintomi descritti per l'adulto abbiamo anche un difetto della crescita

Manca l'iperpigmentazione che è invece caratteristica dell'ipossurrenalismo primitivo o Addison

LABORATORIO

I livelli sierici del glucosio, del bicarbonato, del sodio e del cloro, sono sotto la norma.

Anche quelli di cortisolo, e degli steroidi urinari, come i 17-chetosteroidi e i 17-idrossicorticosteroidi sono diminuiti.

Il potassio sierico è aumentato a causa del deficit di aldosterone, e si ha perdita di sali, diminuito volume circolante e ipotensione.

I livelli di ACTH sono aumentati.

MORBO DI ADDISON

DIAGNOSI DI LABORATORIO

- Esami ematochimici
 - Iperpotassiemia (V.N. K+ 3,5 – 4,5 mEq/L)
 - Iposodiemia (V.N. Na+ 130 - 150 mEq/L)
 - Linfocitosi, eosinofilia
 - Ipoglicemia (lieve)

INDAGINI STRUMENTALI

Le indagini strumentali utili per la diagnosi sono :

- La risonanza magnetica nucleare (RM) o la tomografia computerizzata (TC) addominale per la forma primaria
- La risonanza magnetica nucleare (RM) o la tomografia computerizzata (TC) dell'ipofisi o del diencefalo nelle forme secondarie e terziarie

TERAPIA

• Terapia sostitutiva

- Cronica
- Glucocorticoidi
- Idrocortisone: 20 mg h 8:00, 10 mg h 16:00
- Cortisone (Cortone acetato): 25 mg h 8:00, 12,5 mg h 16:00
- Mineralcorticoidi (insuff. primitiva)
- 9 α -fluoroidrocortisone (Florinef): 0,05 mg/gg alterni □
- Raddoppiare dose glucocorticoidi in caso di stress o malattie febbrili intercorrenti

Terapia dell'insufficienza surrenalica primitiva e secondaria

- Glucocorticoidi (sempre)
- Mineralcorticoidi (solo forme primitive)
- Androgeni (DHEA ?): la letteratura riporta benefici possibili
- Fluidi e Sali minerali

NB: La terapia nelle fasi di emergenza può essere modificata

La terapia con mineralcorticoidi

Obiettivo: favorire il ripristino ed il mantenimento del volume plasmatico e dell'equilibrio idrosalino extra ed intra-cellulare, qualora la sola terapia cortisonica non sia sufficiente

Farmaco: fluoridrocortisone (FLORINEF) 0,05-0,1 mg/die

TERAPIA

Questa condizione è facilmente controllata dalla somministrazione di steroidi, ma nei pazienti non trattati può giungere la "crisi Addisoniana", che può condurre a morte, e consiste nello sviluppo di una insufficienza acuta, con il manifestarsi di aritmie cardiache ipocaliemiche, o con una grave crisi cerebrale ipoglicemica.