

Napoli 9/10/08

FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIA CLINICA DEL SURRENE

(D:sta x domanda d'esame)

All'inizio della lezione il prof. consiglia di ripetere la fisiologia del surrene ma in particolare l'asse ipotalamo-ipofisi- surrene(anche l'anatomia dell'ipofisi)

I fattori che influenzano la secrezione di ACTH sono:

- Bioritmo giornaliero(cioè la secrezione di ACTH varia nel corso della giornata)
- Feedback retroattivi(cioè i livelli di ACTH influenzano la secrezione dell'ACTH stesso)
- Stress e altri fattori corticali e ipotalamici(ad es. la paura determina un rapido aumento dei livelli di ACTH)
- Pulsatilità(cioè tutto questo è regolato in maniera ciclica ad andamento pulsatile)

Steroidogenesi

Non bisogna conoscere tutti i passaggi intermedi ma dobbiamo sapere quali sono gli ormoni secreti dalla zona glomerulare e quali dalla zona fascicolare e come si chiamano gli uni e gli altri

Principali effetti metabolici dei gluco e mineralcorticoidi

Glucocorticoidi

Metabolici:-aumento lipolisi, glicogenolisi, gluconeogenesi

-aumento dell'utilizzazione periferica del glucosio(cioè c'è un aumento della funzionalità glucosio -dipendente)

:Immunologici:-influenzano la risposta dei linfociti B e T

-↑ mediatori umorali immunità(es. Ig soprattutto le IgA)

Generali:-omeostasi fluidi ed elettroliti(ritenzione)

-comportamento ed attività neuropsichiche(questo spiega tutto il corteo dei sintomi psichiatrici di questi pazienti)

-(cognitivi, umorali ecc...)

Mineralcorticoidi

Generali:-omeostasi idrosalina extra e intracellulare

(possono contribuire anche ai sintomi psichiatrici)

Quindi l'ipercortisolismo è una malattia del sistema immunitario, dell'omeostasi del glc e con un'importante sintomatologia psichiatrica, tutto ciò ci aiuta a fare diagnosi.

IPERCORTISOLISMI: classificazione

Patologia

Patologia ipofisaria(80% adenoma) associato a:

iplasia surrenalica diffusa

iplasia surrenalica micronodulare

iplasia surrenalica macronodulare

iplasia corticotropa primaria

Produzione ectopica di ACTH

Produzione ectopica di CRF

Somministrazione esogena di ACTH

Patologia surrenalica:

tumori surrenalici: adenoma singolo

adenoma multiplo

carcinoma

displasia nodulare primitiva(autoimmune)

Somministrazione esogena di steroidi

Sindrome da Pseudocushing

Quando c'è una patologia ipofisaria che x l'80% è un adenoma, questa di solito determina una patologia ACTH-dipendente. Quando invece c'è una patologia di tipo surrenalico di solito la sindrome è ACTH-indipendente (anche se xò ci sono patologie surrenali anche ACTH-dip)

L'adenoma ipofisario è sempre associato ad un'iplasia surrenalica xchè ovviamente è quest'ultima che determina la secrezione di ACTH.

Nella S.ACTH dipend. (di solito adenoma ipofisario) si ha un'iposecrezione dei fattori ipofisari causata dall'adenoma, ciò porta un aumento di ACTH x l'iplasia con aumento di secrezione di glucocorticoidi. I feedback sono annullati cioè non arriva nessun segnale a livello centrale di aumentare la secrezione dei fattori ipofisari.

Nella S.ACTH indep., la secrezione è insufficiente di conseguenza è insufficiente il livello di ACTH, qui c'è un'aumentata richiesta e parte un'importante segnale di feedback retroattivo.

Mentre la patologia ACTH-dip è causata da un'inibizione dei feedback retroattivi (cioè è inefficace il segnale che va fisiologicamente ad aumentare la secrezione a livello ipotalamico-ipofisario) invece nella indep. si ha un'esaltazione del feedback retroattivo (tutto ciò è ripetitivo anche nell'ovaio)

D: Cos'è un pz iperteso? Definire prima la pressione arteriosa che si divide in diastolica e sistolica.

D: definisci un soggetto che ha pressione elevata

La pressione arteriosa si definisce: Normale: PAS fino a 129 mmHg

PAD fino a 84-85 mmHg

Alta-normale: PAS 130-139 mmHg

PAD 85-89 mmHg

Grado I (lieve): PAS 140-159 mmHg

PAD 90-99 mmHg

Grado II (moderata): PAS 160-179 mmHg

PAD 100-109 mmHg

Grado III (severa): PAS \geq 180 mmHg

PAD \geq 110 mmHg

La faces lunare, strie rubre, gibbo di bufalo, peluria, invecchiamento generale, ipotrofia muscolare..... sono presenti nell'ipercortisolismo fase terminale. Il paziente difficile da indentificare è quello che sta nei primi stadi di ipercort., quindi inizia ad avere sintomi in fase iniziale ma che già presuppongono che la causa del disturbo è l'ipercortisolismo.

Ha una frequenza di 8-10 casi x milione ed è più frequente in donne che uomini. Tale frequenza si riferisce ai casi conclamati, ma è attualmente opinione comune che sia fondamentale sospettare un ipercort. prima che i segni e sintomi si manifestino

Questa scheda è una metanalisi su tutti gli studi pubblicati sulla S di Cushing

SEGNI E SINTOMI

Obesità troculare	79-97%	pletora faciale	intolleranza glucidica	39-90%
Astenia, miopatia pross	29-90%	Ixtensione	alterazione psicologica	31-86%
Ecchimosi	23-86%	irsutismo	oligo-amenorrea	55-80%
Impotenza	55-80%	acne, sebor.	strie addominali	51-71%
Crolli vertebrali	40-50%	ixpigmentaz	cefalea	0-47%
Esoftalmo	0-33%	dol.addom		0-21%

Non necessariamente troveremo tutti i sintomi rappresentati

I sintomi che hanno la variabilità più bassa sono: obesità troculare, ixtensione, irsutismo, strie addominali...

Causa di alterazione del metabolismo glucidico è la SINDROME METABOLICA:

-circonferenza vita:uomini > 102cm;donne > 88cm (il vero indice di S metabolica viene ritenuto non tanto il grasso generalizzato ma la circonferenza della vita,infatti un soggetto può essere magro e avere tutto l'accumulo di grasso a livello addominale ed essere + a rischio di un soggetto grosso di corporatura ma non grasso di distribuzione)

-pressione arteriosa: $\geq 130/\geq 85$ mmHg

-trigliceridi: ≥ 1.69 mmol/L

-HDL colesterolo:uomini <1.03mmol/L

Donne < 1.29mmol/L

-Glicemia a digiuno: ≥ 6.1 mmol/L

CENNI DI FISIOPATOL E FISIOLOGIA

Cortisolo

-a livello epatico favorisce accumulo di glicogeno(+glicogenosintasi,-glicogenofosforilasi) e aumenta la liberazione di glucosio

-a livello muscolare inibisce uptake di glucosio

-a livello del tessuto adiposo stimola la lipolisi con aumento di acidi grassi liberi in circolo

-a livello del tessuto adiposo stimola la differenziazione degli adipociti e la deposizione viscerale(>espressione di GR e 11betaHSD tipo 1)

↓

-ob. viscerale

-dislipidemia

↓

- insulino resistenza

-diabete mellito

In 21 su 32 pz ixtesi con la S. di Cushing,nonostante una combinazione di almeno 2 farmaci ad azione antixtensiva(inclusi diuretici e/o calcio antagonisti e/o inib dell'ACE e/o sartanici)la risposta della pressione arteriosa era insoddisfacente(diastolica in posizione supina superiore a 90mmHg)

Quindi se a un ixteso essenziale diamo un farmaco antixtensivo di solito risponde bene alla terapia,se lo diamo a un sogg con Cushing la pressione non scende con un farmaco ma spesso neanche con due,allora ciò subito deve far sospettare che quella non è un'ixtensione essenziale ma c'è sotto un problema

Cortisolo

-a livello della muscolatura liscia vasale:

>sensibilità agli agenti vasopressori(cioè le cellule muscolari lisce sono + sensibili a fattori ixtensivanti come le catecolamine e angiotensina II)

<la dilatazione NO-mediata

stimola la sintesi di angiotensinogeno

(tutto ciò spiega come mai si ha resistenza a due o + farmaci)

-a livello renale:

grazie all'azione della 11betaHSDtipo2 >la ritenzione di sodio e la perdita di potassio in generale >la portata cardiaca

Tutto ciò determina:

↓

-ixtrofia cardiaca

↓

ixtensione arteriosa

Soggetto di 70 anni con PAS 170,PAD 100 cosa ha?la press non è moderata xchè il sogg anziano ha fisiologicamente un aumento della pressione quindi sarà lieve moderata.

Qualsiasi intervento facciamo sulla pressione arteriosa deve essere monitorato con Holter pressorio di 5 giorni.

A volte un Cushing è presentato da un evento tromboembolico

Le masse incidentali del surrene

Diagnostica x immagini

(Il prof ci mostra delle immagini TC e scintgr)

TC addominale: lesione surrenalica regolare, rotondeggiante, ipodensa nelle scansioni a vuoto, compatibile con adenoma di circa 1,5cm

Scintigrafia surrene con colesterolo marcato con iodio previa soppressione con

Desametasone: area di ipercaptazione al surrene dx con parziale inibizione funzionale contro laterale, compatibile con adenoma

IPOCORTISOLISMO

Cause di insufficienza surrenalica primaria e secondaria

-a lenta insorgenza

-ad insorgenza acuta

A lenta insorgenza:

Insuffic surr primaria:

a) adrenalite autoimmune

b) tbc

c) aids

d) metastasi da carcinoma

e) infezioni fungine sistemiche

f) adrenoleucodistrofia

Insuffic surr secondaria:

tumori primitivi o metastasi

craniofaringioma

tumori ipotalamici

Ad insorgenza acuta

Insuff surr prim:

emorragia, sepsi improvvisa di tipo infettivo coagulopatie, patologie autoimmuni

Insuff surr second:

necrosi ipofisaria post partum

trauma cranico

La malattia viene definita morbo di Addison

Le manifestazioni cliniche dell'ipocortisolismo qui sono ribaltate, infatti il soggetto presenta:

-anoressia, perdita di peso, ipotensione

Cc

0063 cortostatica, vertigini, nausea, vomito, diarrea, ipoglicemia, iponatremia, astenia, affaticabilità, depressione, linfocitosi, eosinofilia

C'è sospetto di iposurr. Cosa facciamo?

Misuriamo cortisolo e ACTH. Se i livelli sono anormali vediamo se ACTH è aum o rid; se è aum può essere iposurr primitivo (malattia rara), se è ridotto facciamo test all'ACTH:

se c'è aumento di cortisolo fare test CRH e se abbiamo un aumento di ACTH: iposurr terziario

se non abbiamo aumento di ACTH: iposurr secondario

se non c'è aumento di cortisolo: iposurr. primitivo

Karin Di Nola