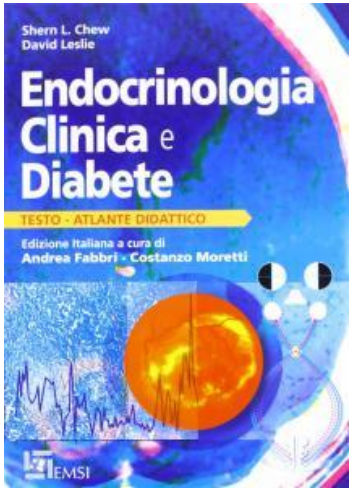
ENDOCRINOLOGIA

Lezione 7

GHIANDOLE SURRENALI

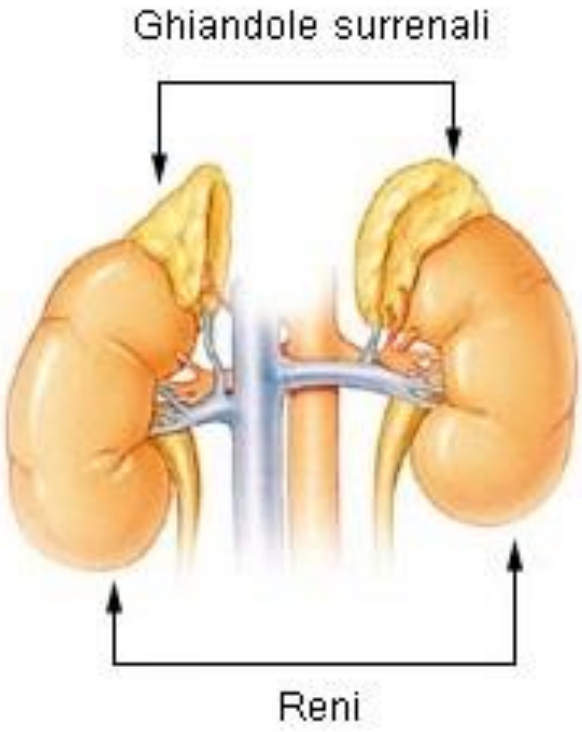
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE OSTETRICHE
Secondo Anno – Secondo Semestre
Medicina Interna – Scienze Chirurgiche – Medicina Prenatale
Assistenza al parto ed al puerperio

Prof. Costanzo Moretti
Dipartimento di Medicina dei Sistemi

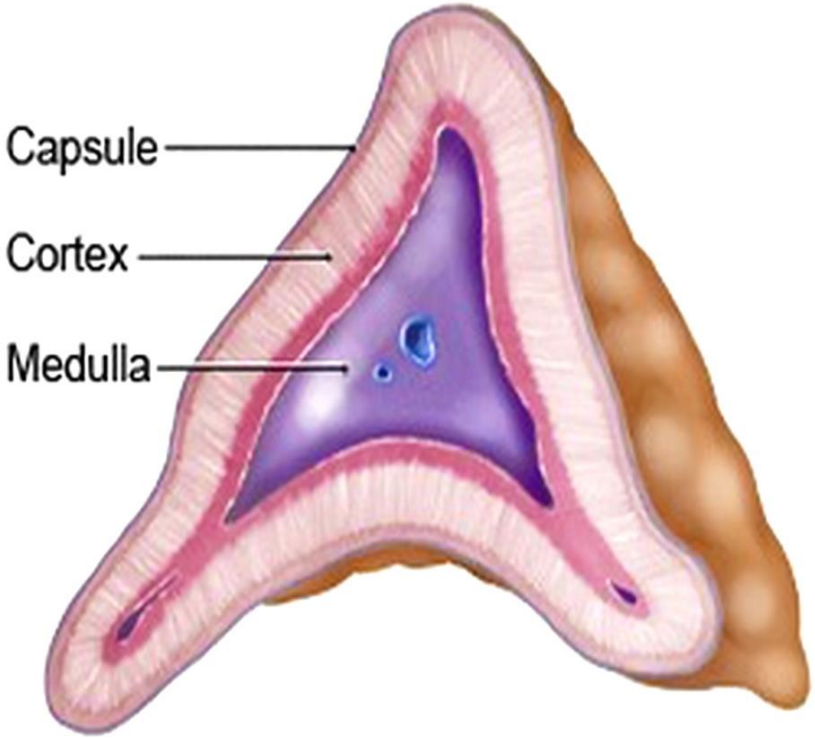


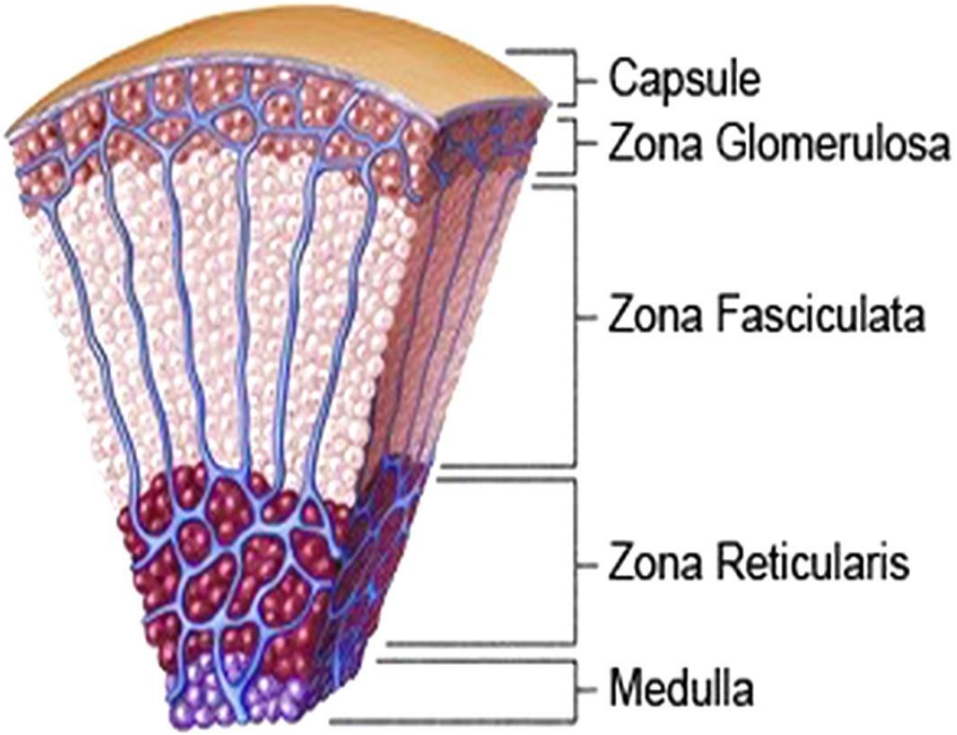
www.endocrinologiamoretti.it

Didattica


Ghiandole surrenali
Reni

MEDICINA ONLINE





Ormoni della zona corticale del surrene

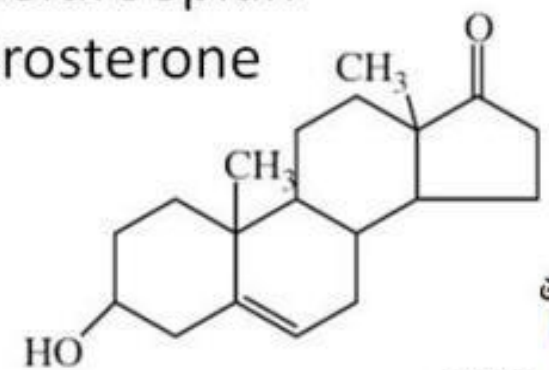
21 atomi

cortisone

19 atomi

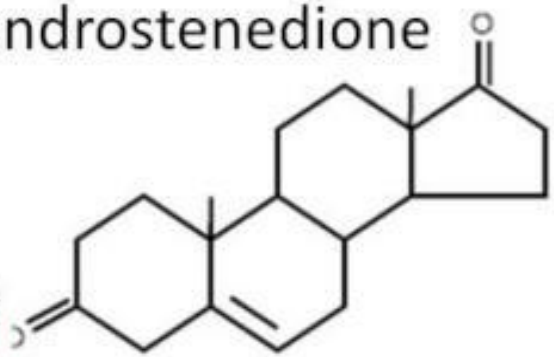
aldosterone

Deidroepian-drosterone

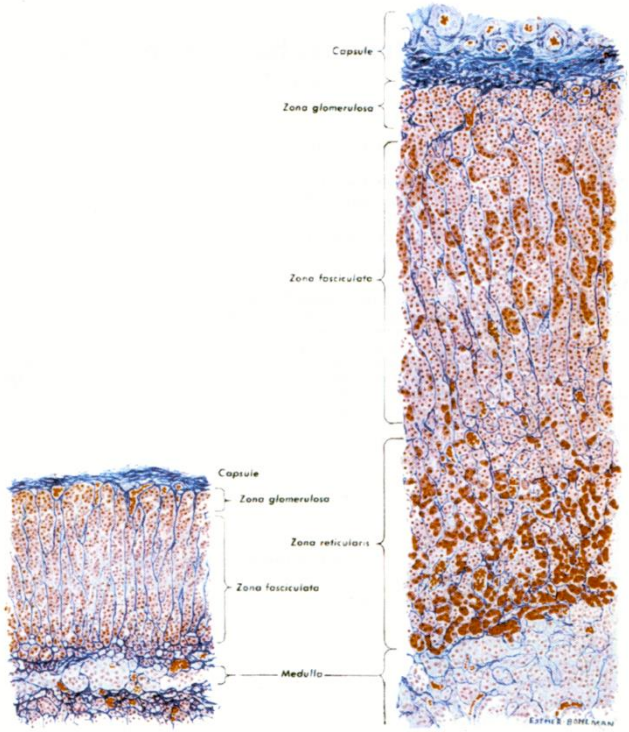


18 atomi

androstenedione



Nel bambino di fatto non è presente una vera e propria zona reticolare che invece diventa evidente nell'adulto



adrenarca

- **Per adrenarca si intende la “pubertà della ghiandola surrenalica” caratterizzata dalla attivazione della produzione surrenalica di androgeni e dal massivo incremento di due ormoni prodotti dalla zona reticolare, il DHEA ed il DHEAS**

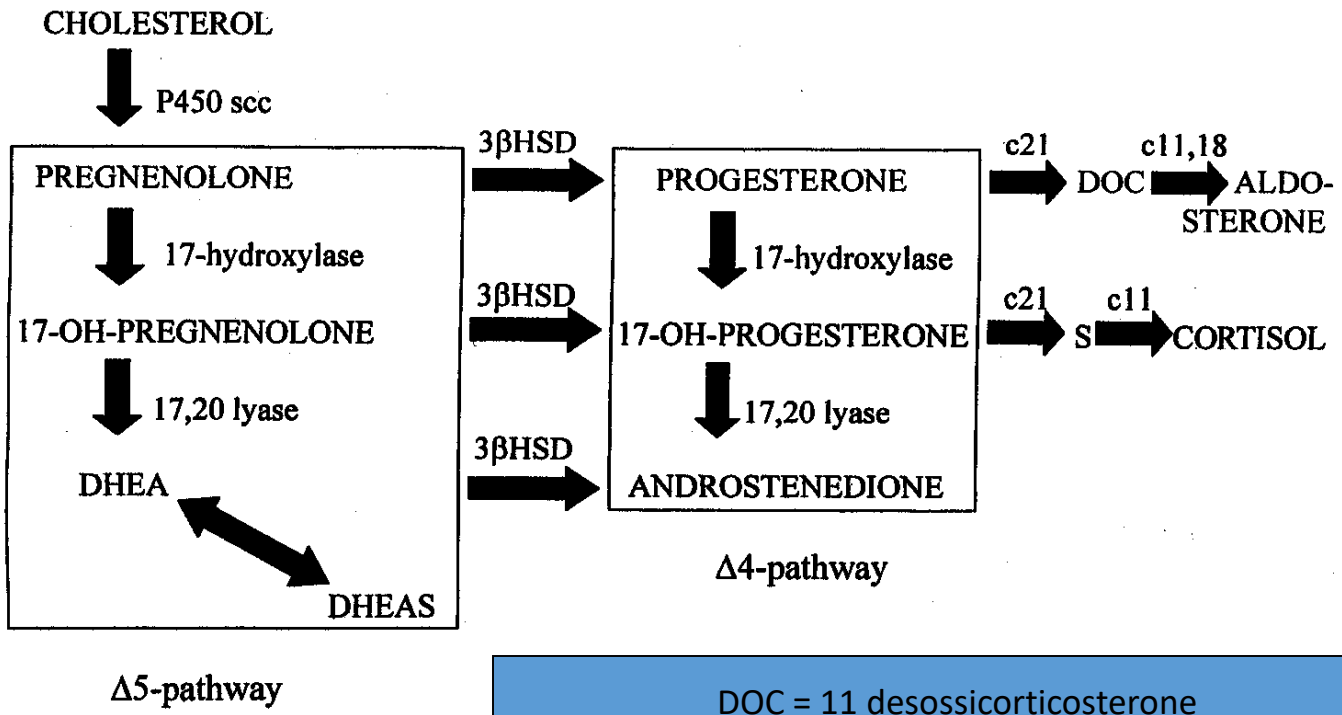
pubarca

- **Comparsa dei peli pubici che può essere accompagnato dalla comparsa di peli pubici. Questo processo è considerato prematuro se si verifica prima degli 8 anni di età nella femmina e dei 9 anni di età nel maschio**

gonadarca

- **Maturazione gonadale e pubertà, processo che comporta l’acquisizione completa dei caratteri sessuali secondari**

Schema delle vie steroidogenetiche del surrene



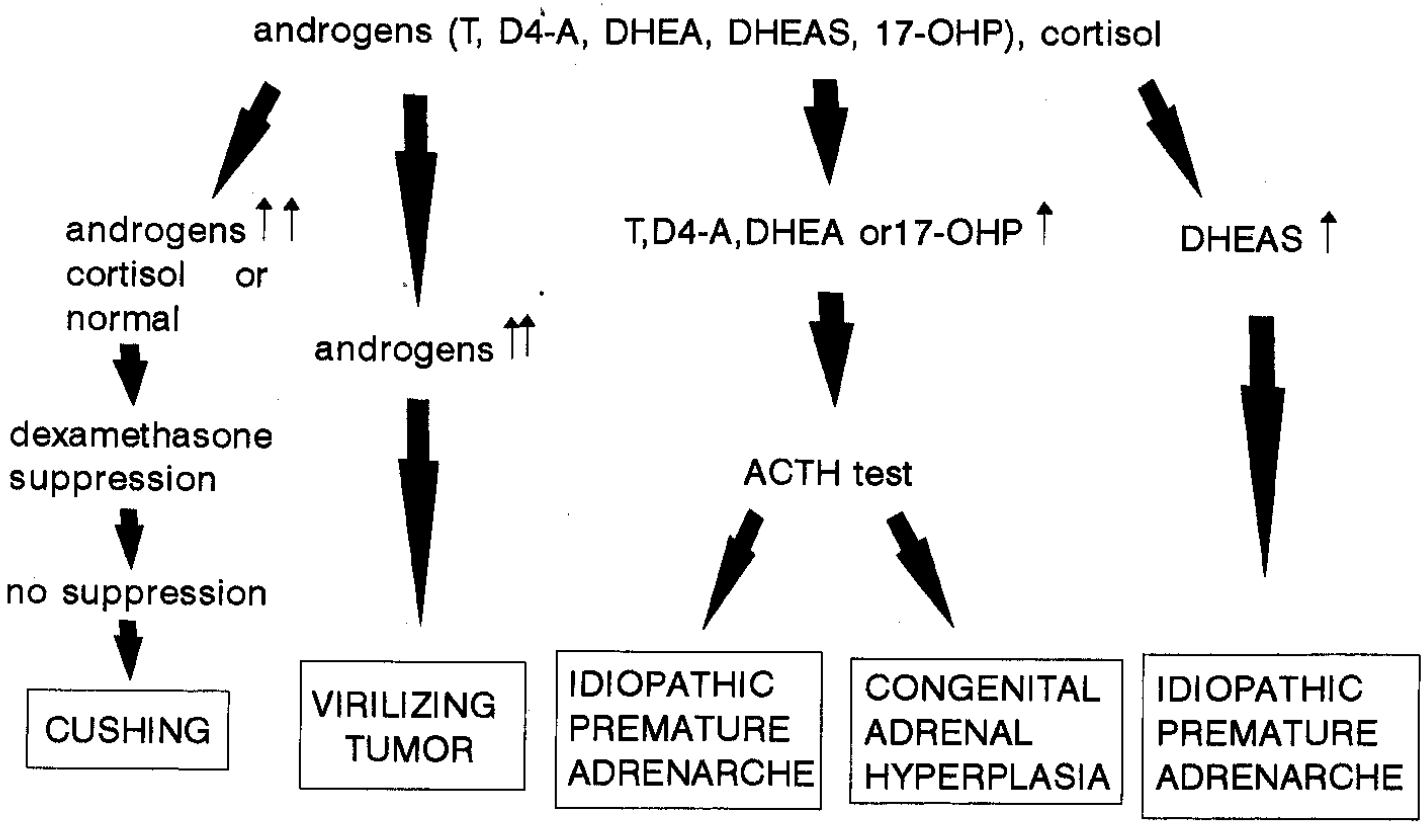
DOC = 11 desossicorticosterone
S = 11 desossicortisolo
C 21 = P450 C 21
3 beta HSD = 3 beta idrossisteroidodeidrogenasi

adrenarca prematuro

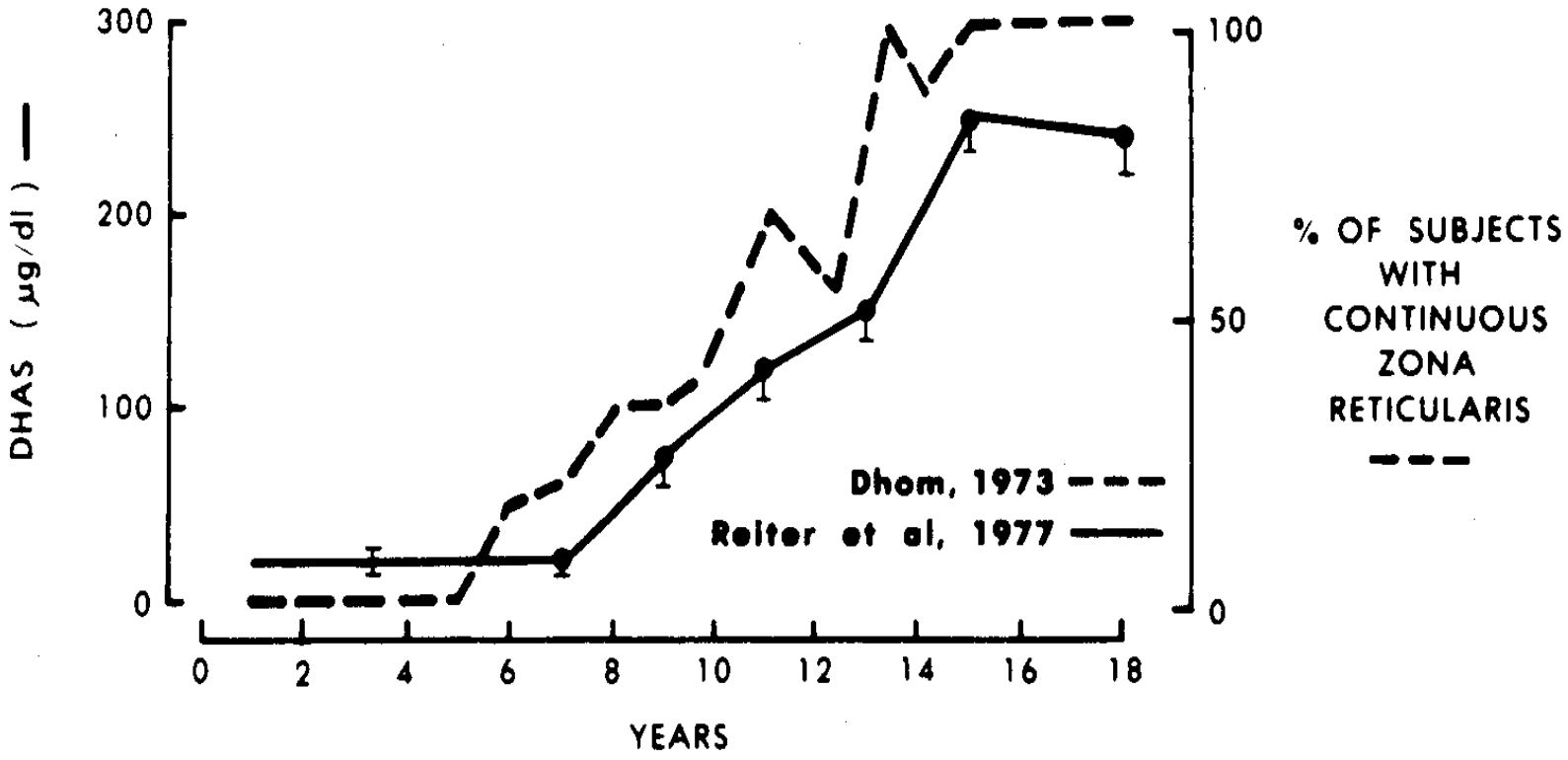
Per **adrenarca precoce o prematuro** ci si riferisce al precoce incremento nella produzione surrenalica di androgeni che usualmente comporta pubarcaprima dell'età di 8 anni nella femmina e 9 anni nel maschio in assenza di altri segni di sviluppo sessuale.

L'adrenarca prematuro si verifica in genere tra i 3 e gli 8 anni, ma può verificarsi anche prima con un rapporto di incidenza tra i sessi di 10:1 a favore della femmina.

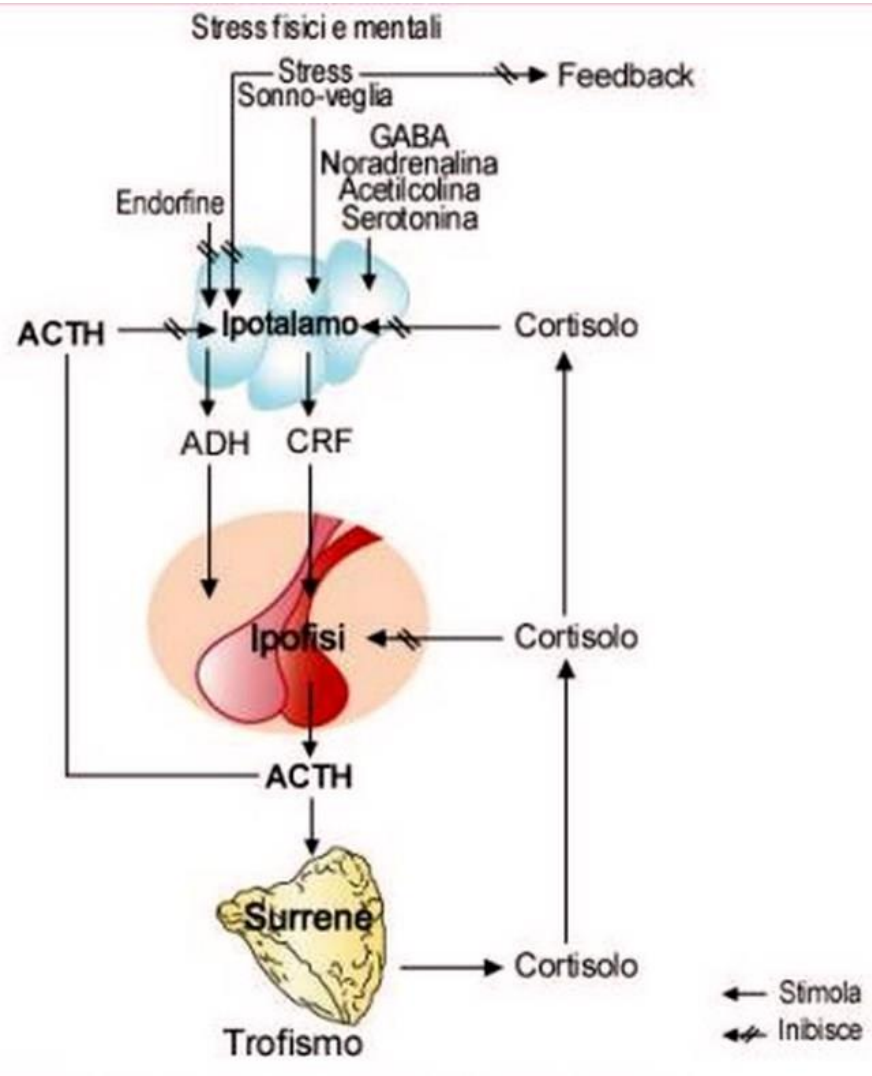
adrenarca prematuro: algoritmo diagnostico



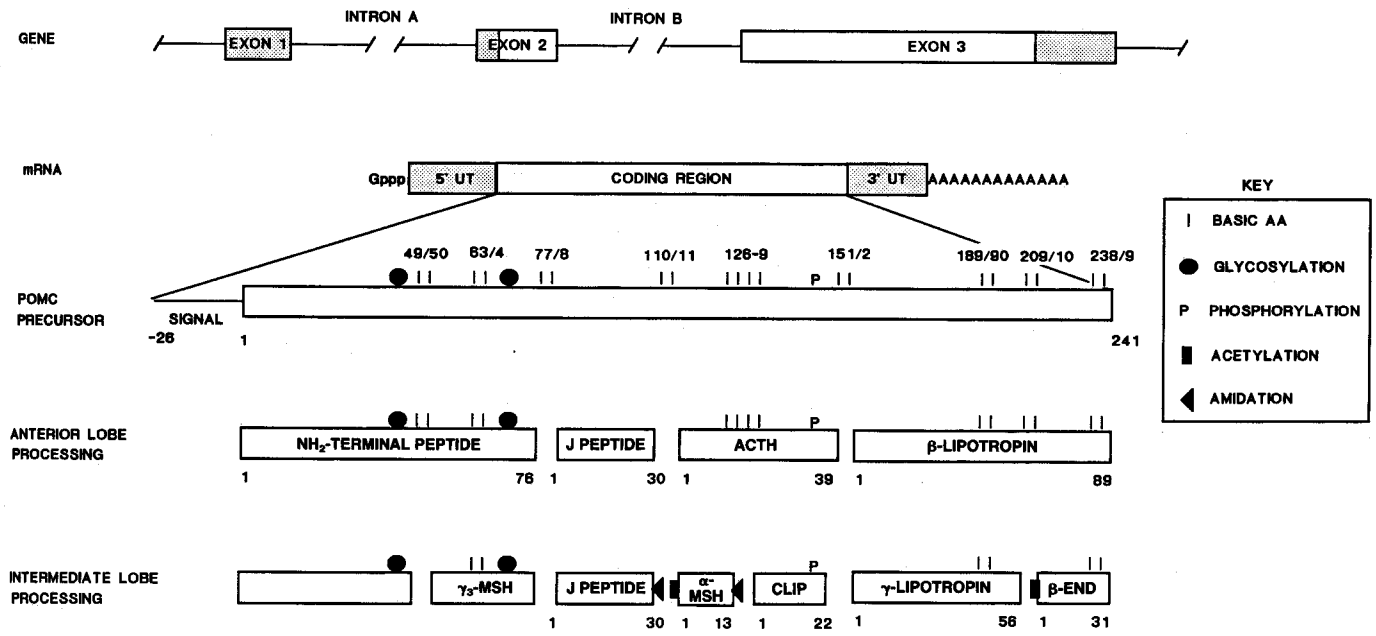
VARIAZIONI DEI LIVELLI PLASMATICI DI DHEAS CON L'ETA' IN RELAZIONE ALLA CRESCITA DELLA ZONA RETICOLARE



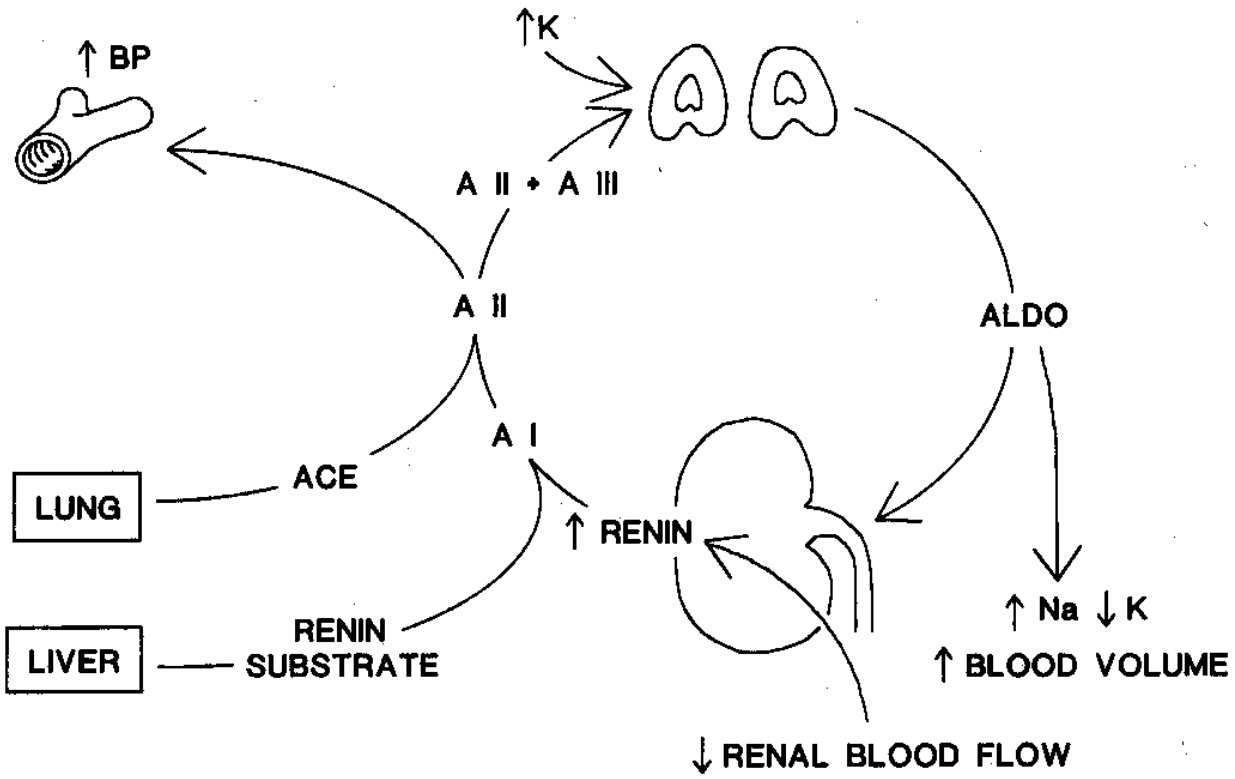
REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE SURRENALICA DI GLUCOCORTICOIDI



STRUTTURA DEL GENE UMANO DELLA PROOPIOMELANOCORTINA (POMC), SUO RNAm, PRECURSORI E PEPTIDI MATURI



REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DEI MINERALCORTICOIDI

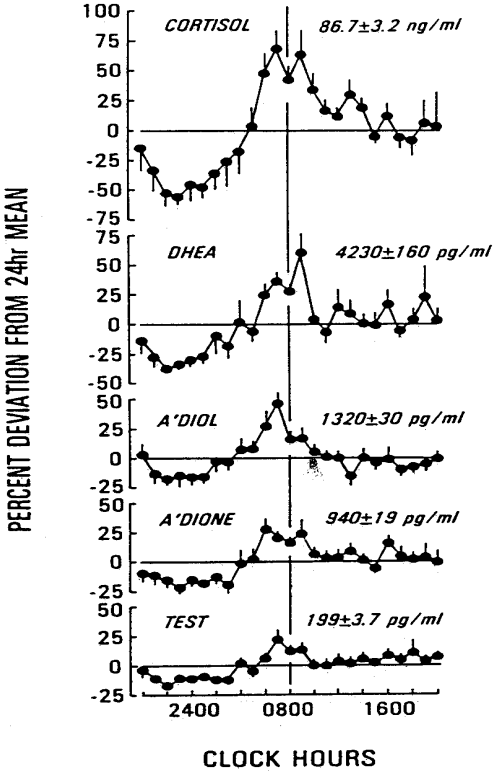


POSSIBILI STIMOLATORI DELLA SECREZIONE DI ANDROGENI DALLA RETICOLARE SURRENALICA

- ACTH
- CORTICAL ANDROGEN-STIMULATING HORMONE (?)
- PROLATTINA
- IGF-I

RITMI CIRCADIANI NELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI CORTISOLO E ANDROGENI SURRENALICI

UN PACEMAKER ENDOGENO, PRESUMIBILMENTE LOCALIZZATO NEL NUCLEO SOPRACHIASMATICO DELL'IPOTALAMO, GENERA UN RITMO CIRCADIANO IN VARI PROCESSI BIOLOGICI

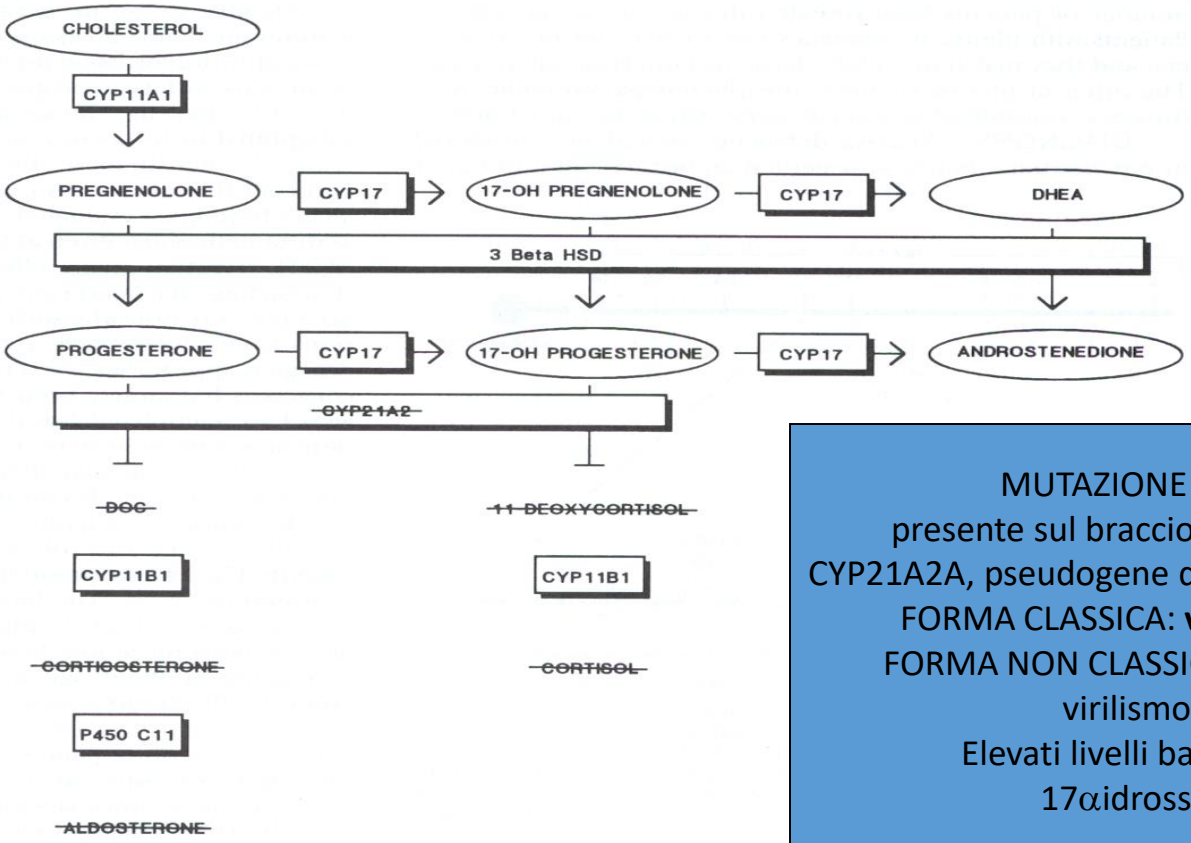


IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA

Il termine identifica un gruppo di sindromi che sono causate da difetti ereditari nella sintesi del cortisolo

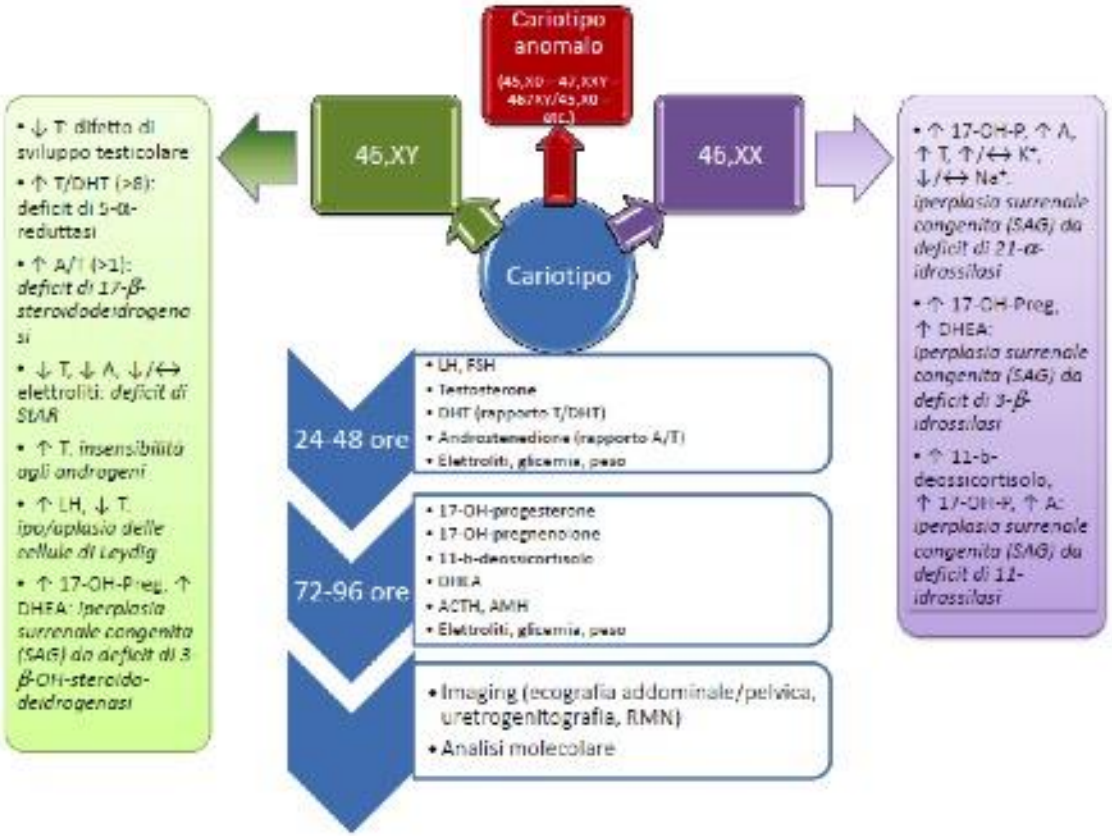
- Deficit del CYP21A2 (21 idrossilasi)
- Deficit del CYP11B1 (11 beta idrossilasi)
- Deficit del CYP17 (17 alfa idrossilasi)
- Deficit di 3 beta idrossisteroidodeidrogenasi
- Iperplasia surrenale congenita lipoidea

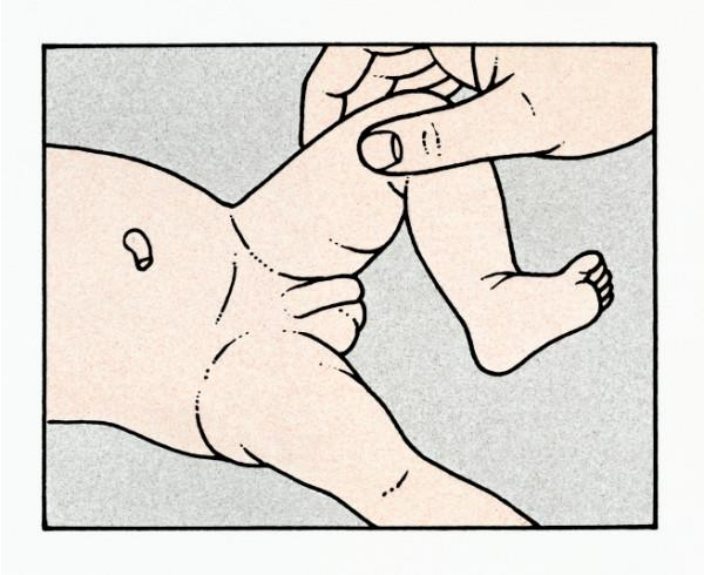
Deficit del CYP21A2 (21 idrossilasi)



MUTAZIONE GENE CYP21A2B
presente sul braccio corto del cromosoma 6
CYP21A2A, pseudogene delezione di 8 bp cod 110/112
FORMA CLASSICA: **virilismo/perdita di sali**
FORMA NON CLASSICA: iperandrogenismo e virilismo alla pubertà
Elevati livelli basali e post ACTH di 17αidrossiprogesterone

Genitali ambigui

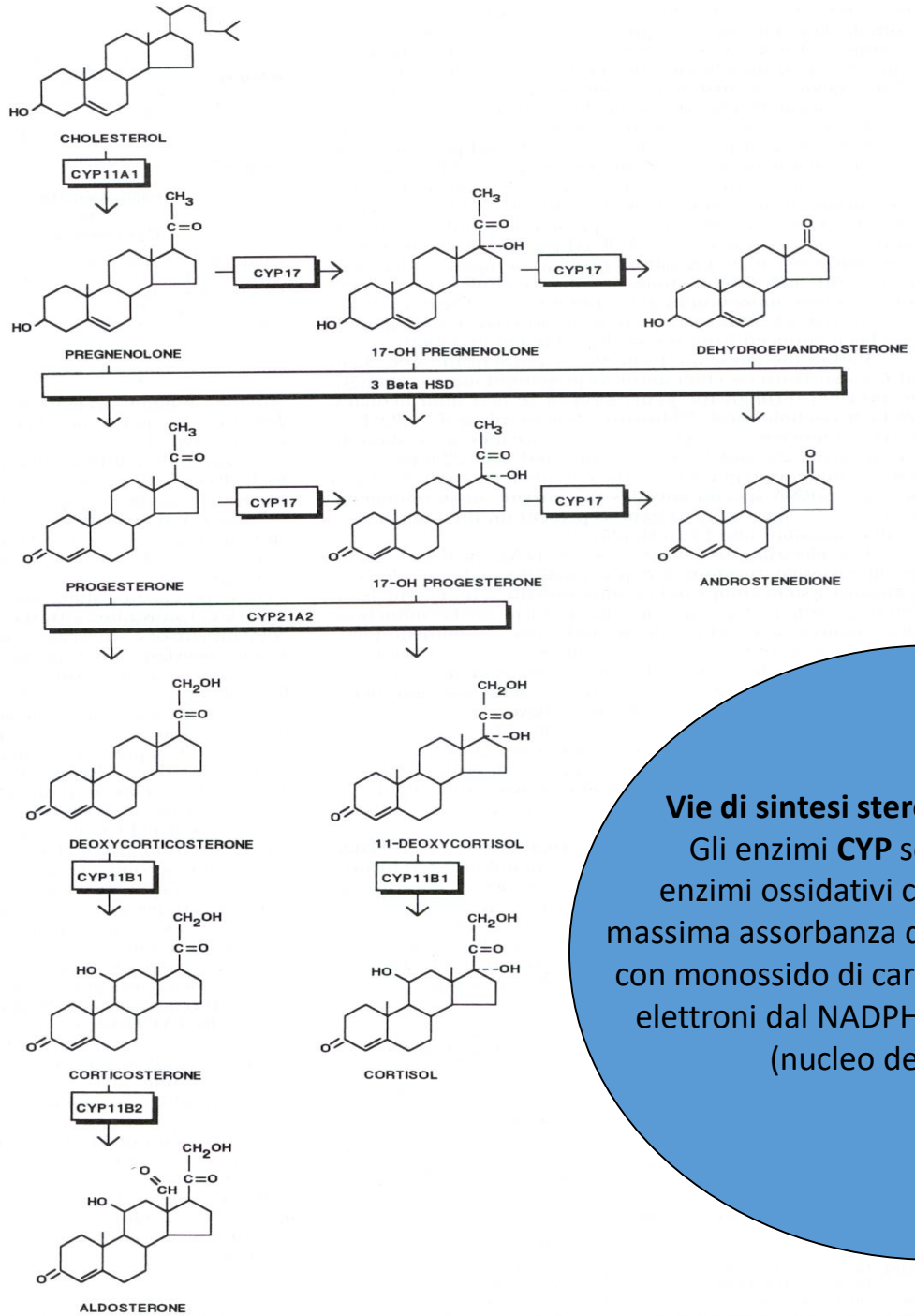




CAUSE di GENITALI AMBIGUI

- Iperplasia surrenale congenita (CAH)
- Ingestione della madre di una sostanza con attività ormonale maschile (per esempio per arrestare il sanguinamento)
- Tumori del feto o della futura mamma che producono ormoni maschili
- Possibili cause di genitali ambigui nei maschi genetici:
- Sviluppo del testicolo compromesso a causa di anomalie genetiche o sconosciute
- Aplasia delle cellule di Leydig, una condizione che altera la produzione di **testosterone**
- La sindrome da insensibilità agli androgeni
- Deficit di 5alfa-reduttasi, un deficit enzimatico che altera la normale produzione di ormoni maschili
- Ingestione della madre di sostanze con attività di ormone femminile (per esempio, **estrogeni o anti-androgeni**. Questo è insolito, ma potrebbe verificarsi se una donna **rimane incinta nonostante l'assunzione della pillola anticoncezionale**, e ne prolunga il consumo nel tempo, non essendo consapevole della gravidanza)

Genitali ambigui



Vie di sintesi steroidea nelle surrenali

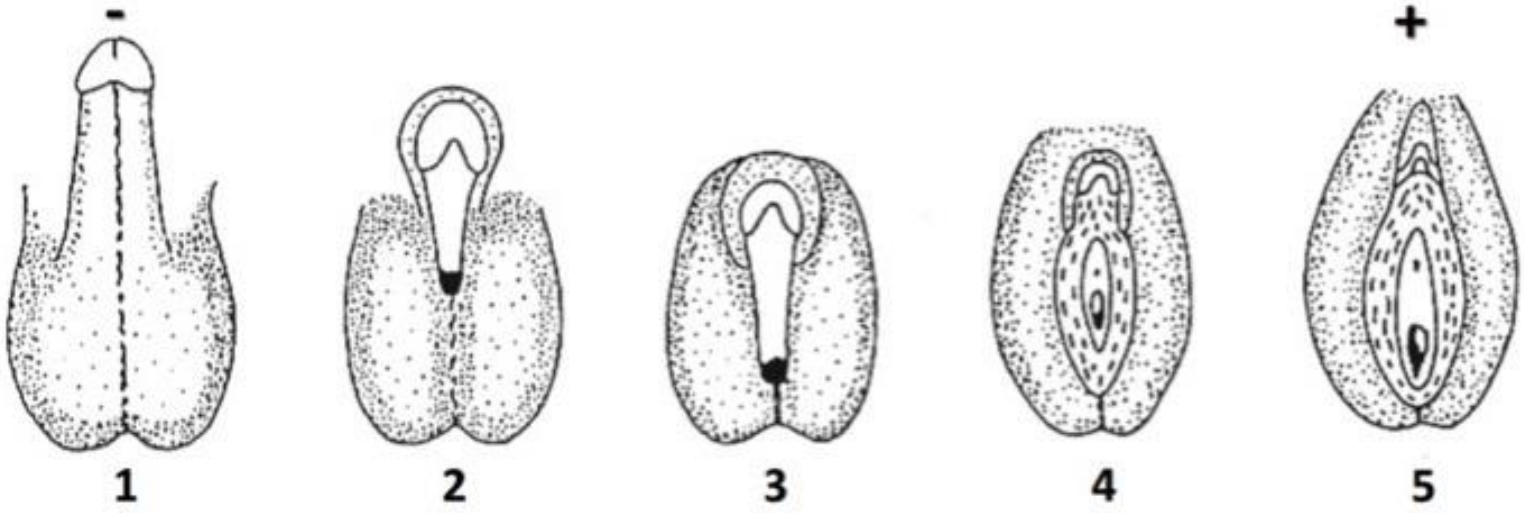
Gli enzimi **CYP** sono una famiglia di enzimi ossidativi con una caratteristica massima assorbanza di 450 nm quando ridotti con monossido di carbonio. Essi trasferiscono elettroni dal NADPH ossigenando substrati (nucleo del colesterolo)

Iperplasia surrenale congenita (SAG) Presentazione clinica

- 90% di tutti i casi di iperplasia surrenale congenita
- FORME CLASSICHE : virilizzante e con perdita di sali, diagnosticabili nel neonato (virilizzazione del feto XX clitoridomegalia, fusione labiale, formazione di seno urogenitale, ambiguità sessuale, deficit di mineralcorticoidi)
- FORME NON CLASSICHE : evidenza di eccesso di androgeni, indistinguibile da ovaio policistico

Fenotipi clinici in caso di disordine della differenziazione sessuale

Fenotipo 1	**normale mascolinizzazione**
Fenotipo 5	**normale aspetto femminil**
Fenotipo 2	**prevalentemente maschile (ipospadia isolata/ipospadia + micropene)**
Fenotipo 3	**ambiguo (ipospadia perineo-scrotale, scroto bifido simil-labia, micropene simil-clitoride)**
Fenotipo 4	**prevalentemente femminile (clitoridomegalia + fusione labia, seno uro-genitale, vagina di lunghezza ridotta a fondo cieco)**

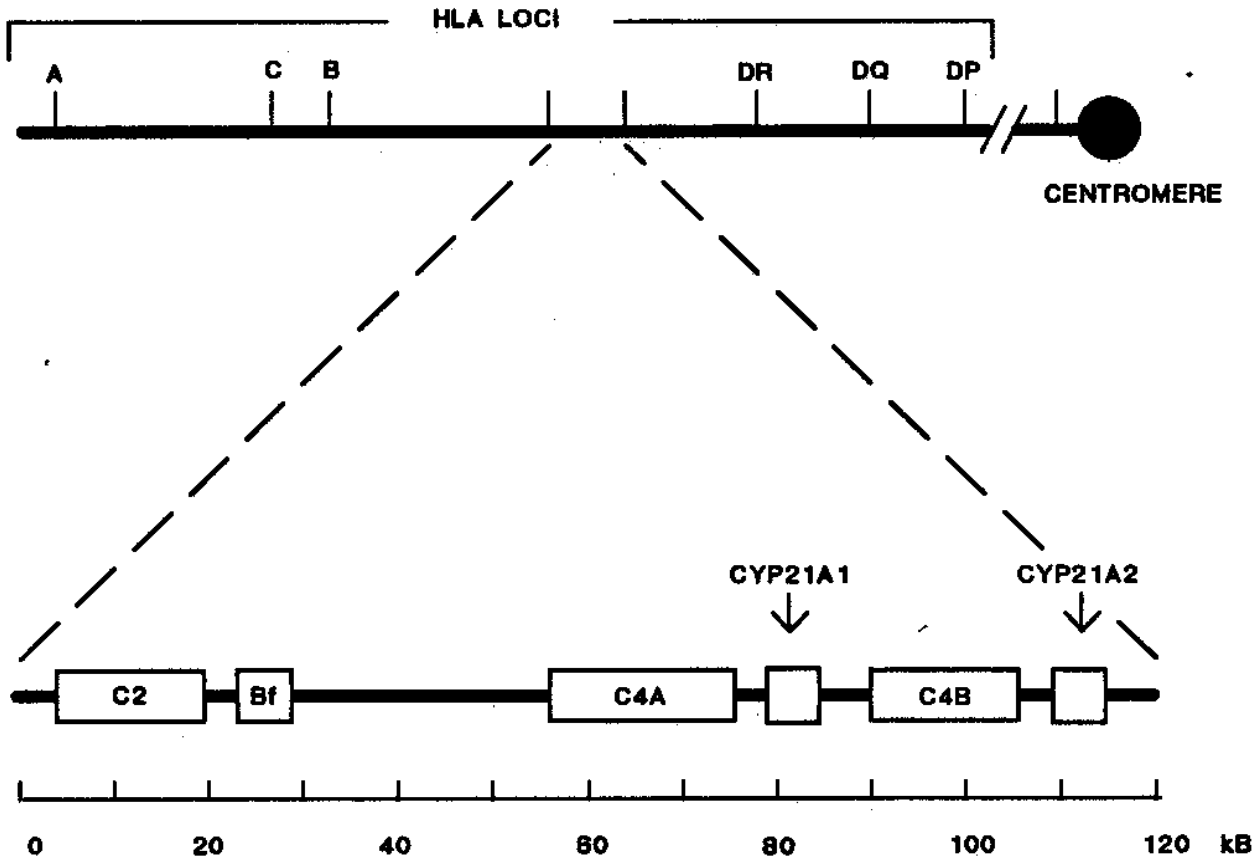


fisiopatologia

CYP21A2 è un enzima microsomiale responsabile della conversione del **17 alfa idrossiprogesterone** a 11 desossicortisolo. Il difetto deprime la capacità di produzione del cortisolo e comporta accumulo di precursori del cortisolo che sono convertiti ad androgeni. I livelli plasmatici di 17 alfa idrossiprogesterone sono dunque elevati anche di diverse centinaia di volte. La stimolazione con ACTH dimostra un abnorme risposta dei livelli di 17 alfa idrossiprogesterone.

genetica

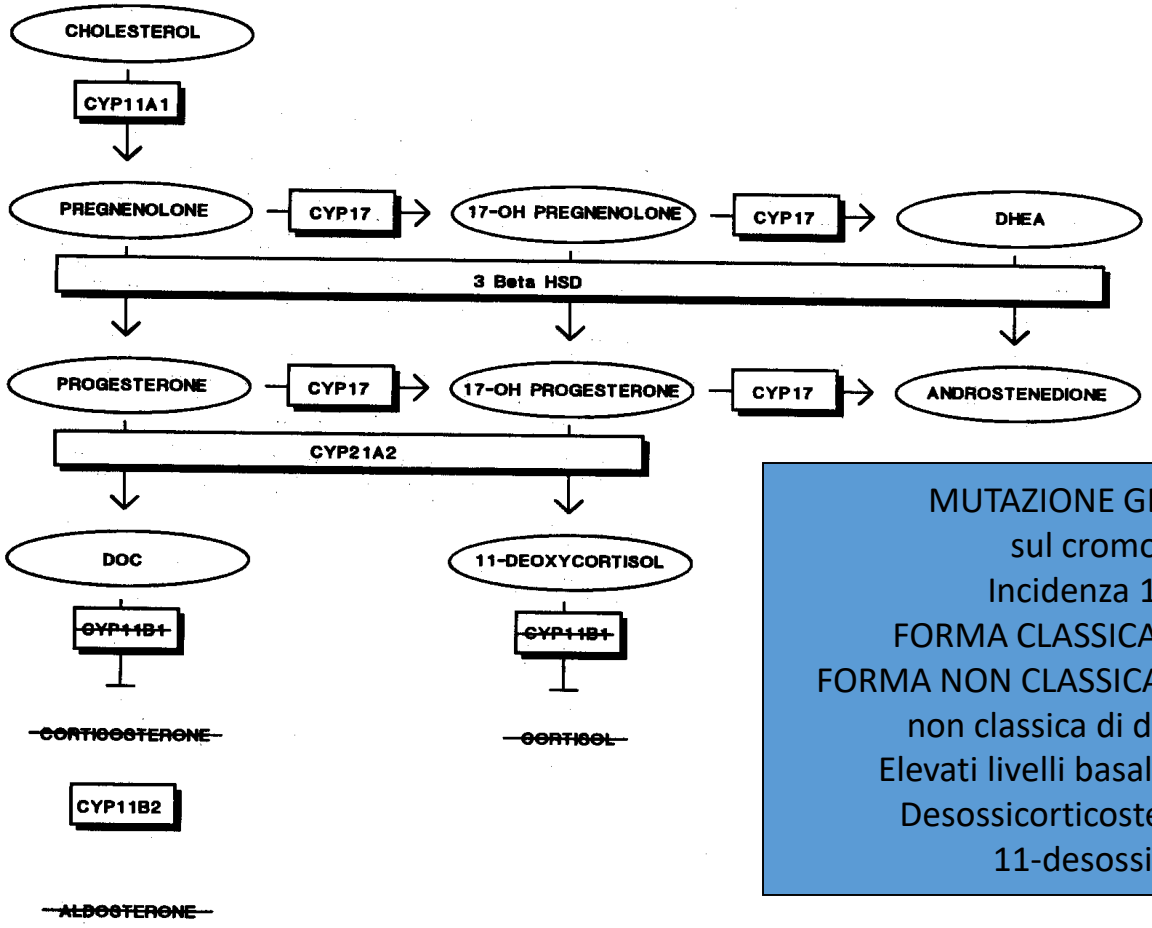
Braccio corto del Cromosoma 6 umano



diagnosi

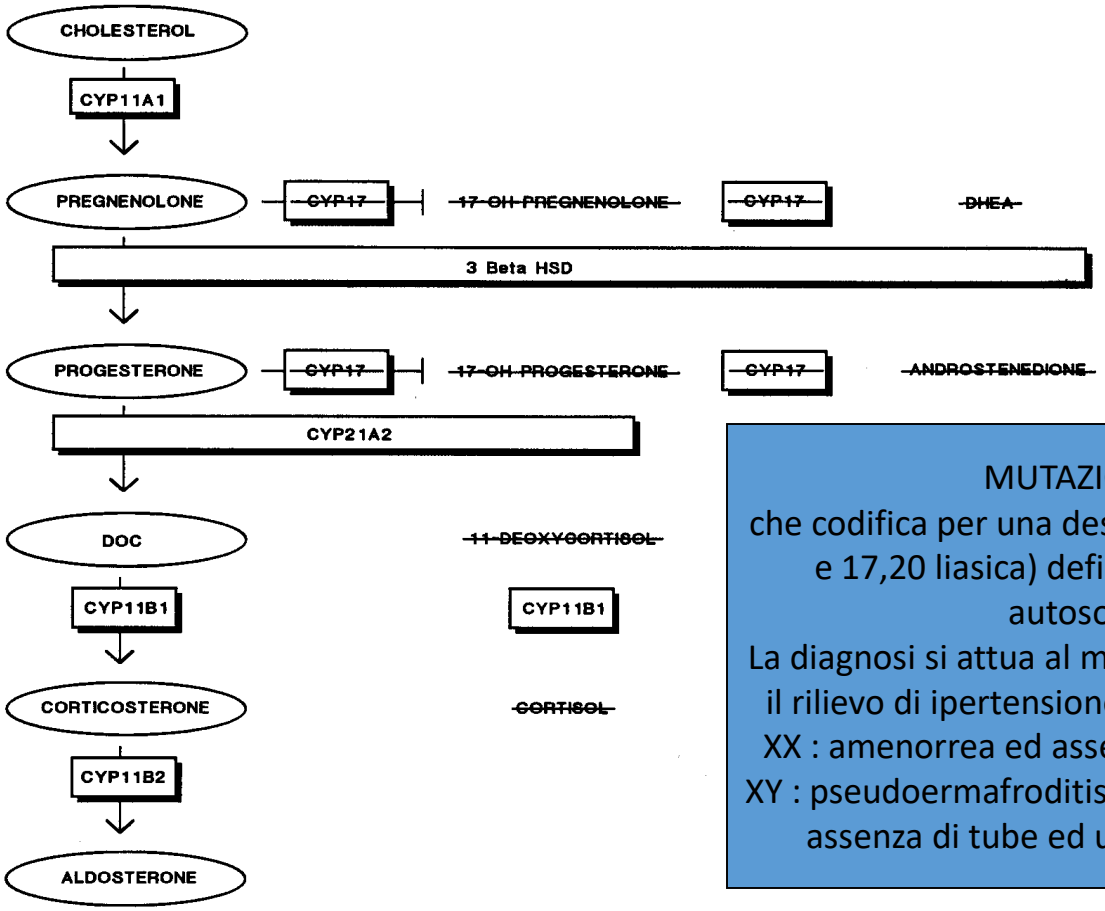
- Genitali ambigui
- Perdita di Sali
- Ipotensione
- Eccesso di ACTH ed androgeni circolanti
- Analisi delle mutazioni del gene CYP21A2

Deficit del CYP11B1 (11βIdrossilasi)



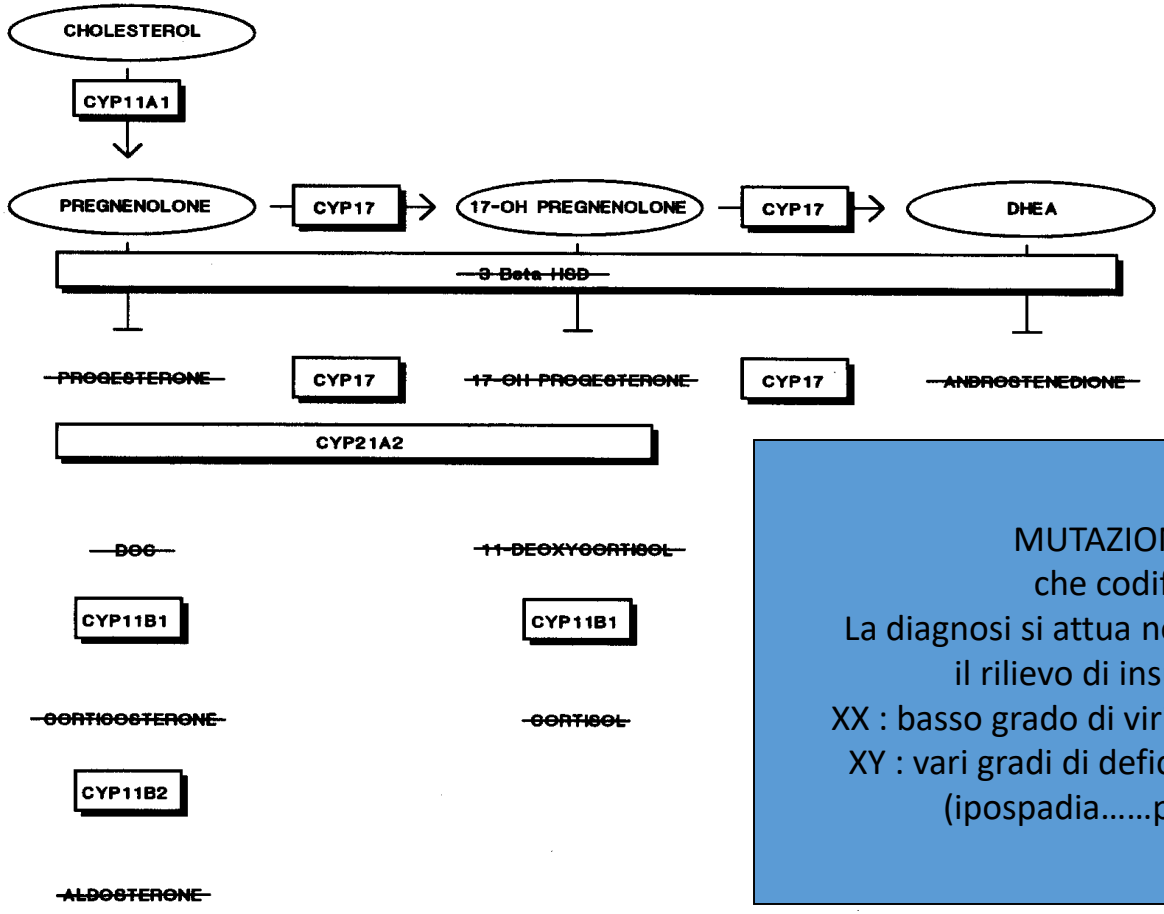
MUTAZIONE GENE CYP11B1
sul cromosoma 8
Incidenza 1:100.000
FORMA CLASSICA: **ipertensione!**
FORMA NON CLASSICA: analoga alla forma non classica di deficit CYP21A2
Elevati livelli basali e post ACTH di Desossicorticosterone (DOC) ed 11-desossicortisolo

Deficit del CYP17 (17αIdrossilasi)



MUTAZIONE GENE CYP17
che codifica per una desmolasi (attività 17αidrossilasica e 17,20 liasica) deficit ereditato come carattere autosomico recessivo
La diagnosi si attua al momento della pubertà attraverso il rilievo di ipertensione, ipokaliemia ed ipogonadismo
XX : amenorrea ed assenza caratteri sessuali secondari
XY : pseudoermafroditismo con genitali esterni femminili assenza di tube ed utero testicoli intraddominali

Deficit 3βidrossisteroido deidrogenasi



MUTAZIONE GENE HSD3β2
che codifica per HSD3β2
La diagnosi si attua nella prima infanzia attraverso
il rilievo di insufficienza surrenalica
XX : basso grado di virilizzazione dei genitali esterni
XY : vari gradi di deficit dello sviluppo dei genitali
(ipospadia……psudoermafroditismo)

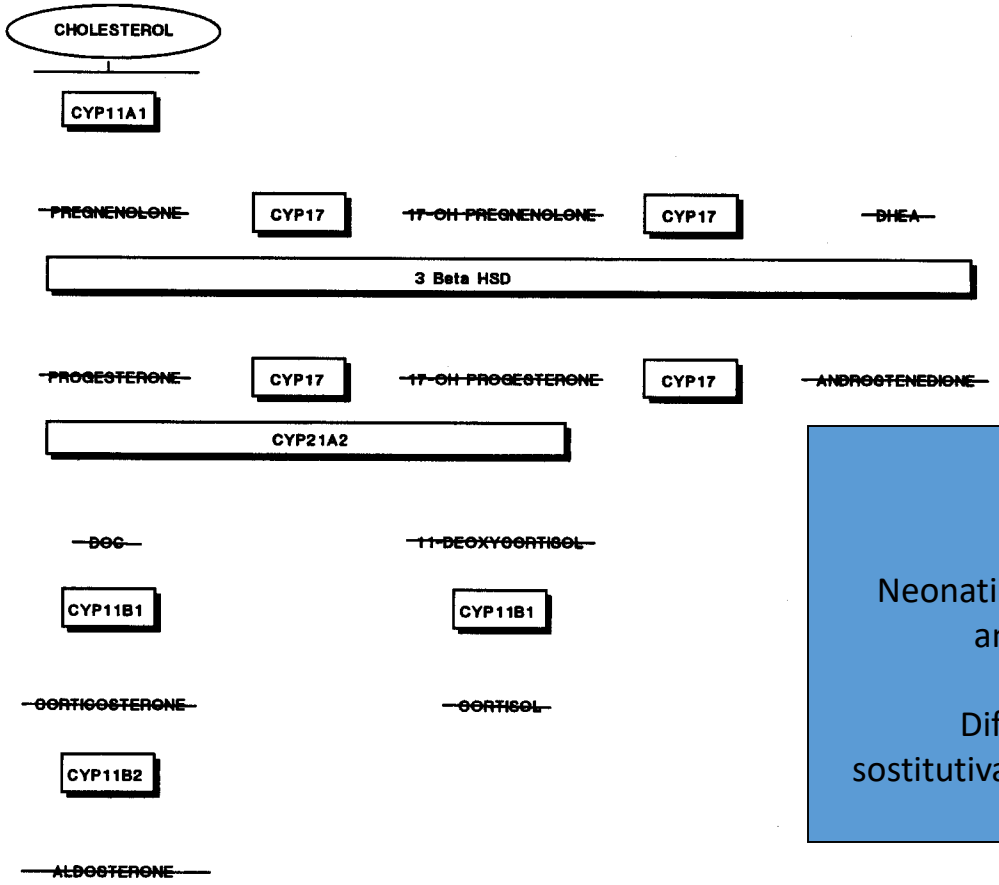
Iperplasia surrenale congenita lipoidea

Alterazione nel gene presente nel cromosoma 8 che codifica per la **StAR**, una fosfoproteina

mitocondriale che media la risposta acuta agli stimoli steroidogenetici innalzando il trasporto di colesterolo dalla membrana mitocondriale esterna a quella interna

(**ASSENZA ATTIVITA' STEROIDOGENETICA)**

Iperplasia surrenale congenita lipoidea



MUTAZIONE GENE StAR
sul cromosoma 8
Neonati con insufficienza surrenalica e genitali ambigui (pseudoermafrotidismo)
Elevati livelli di ACTH e renina
Difficoltà di sopravvivenza, terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi