

## ADENOMI IPOFISARI PRL-SECERNENTI

Sono adenomi funzionanti la cui sintomatologia è legata ad un eccesso di ormone secreto. La prolattina è un ormone prodotto dall'ipofisi anteriore, il cui ruolo principale è quello di regolare l'allattamento in gravidanza, ossia l'allattamento (funzione principale) e ha una funzione trofica sulla ghiandola mammaria, per mantenere il trofismo al di fuori della gravidanza. I prolattinomi, tra gli adenomi ipofisari secernenti, sono quelli che si trovano più frequentemente nella pratica clinica; la prevalenza è di 80-120 casi per milione, e si dividono in micro adenomi e macro adenomi a seconda delle dimensioni: micro inferiore a 1 cm, macro maggiori di 1 cm. La patologia è più frequente nel sesso femminile (come la maggior parte delle patologie endocrine) ed è frequente il microprolattinoma, mentre nel maschio sono più frequenti i macroprolattinomi. Questo è legato anche alla sintomatologia che l'eccesso di prolattina comporta: nella donna il primo segno è l'interruzione del ciclo mestruale, mentre nell'uomo si hanno disturbi della sfera sessuale, quindi nella donna è possibile fare una diagnosi precoce essendo i segni più evidenti rispetto all'uomo; quest'ultimo facendo passare più tempo prima di rivolgersi a un medico, ha maggiore possibilità di far trasformare un microprolattinoma in un macroprolattinoma (possibile spiegazione per cui nell'uomo si ha una maggioranza di macroprolattinomi).

Meccanismo fisiopatologico da cui deriva la sintomatologia clinica:

l'iperprolattinemia (eccesso di prolattina) agisce sia a livello ipotalamico sia a livello dell'ipofisi che a livello dell'ovaio (nella donna). A livello dell'ipotalamo riduce la produzione di GnRH, responsabile del rilascio delle gonadotropine; a livello ipofisario inibisce la produzione di LH (quindi da una parte l'LH non viene adeguatamente stimolato da GnRH, dall'altra parte viene ridotto direttamente); l'ovaio inibisce la produzione di progesterone ed estrogeni. Complessivamente il quadro che si ottiene è quello di un ipogonadismo centrale: gonadotropine, FSH e LH con valori più bassi della norma con carenza di estrogeni e progesterone (che nella donna portano a mancanza di ciclo mestruale poichè manca l'ovulazione). Nell'uomo succedono le stesse cose: blocco GnRH, riduzione dell'LH e riduzione del testosterone che porta a ipogonadismo, con un conseguente disturbo nella sfera sessuale (a causa della mancanza di testosterone) e una riduzione della spermatogenesi (meno evidente rispetto alla mancanza di mestruazioni nella donna). Un altro motivo per cui nella donna viene facilmente diagnosticato l'adenoma, quindi si ha una diagnosi in fase precoce in cui il tumore è inferiore ad 1 cm, è perchè si manifesta un altro sintomo importante che è la galattorea, ossia la secrezione del capezzolo di un liquido lattiscente, come il latte che la ghiandola mammaria produce durante l'allattamento. Al di fuori dell'allattamento la ghiandola mammaria non produce

il latte; nel momento in cui c'è un eccesso di prolattina, si crea una condizione simile a quella che avviene subito dopo il parto, quindi un aumento della prolattina stimola l'allattamento, si ha di conseguenza la produzione di latte da parte della mammella e la secrezione del capezzolo che può avvenire in maniera spontanea, per cui la donna si trova il reggiseno macchiato, oppure alla spremitura del capezzolo, dove si avrà una fuoriuscita di liquido (goccia di acqua o latte a seconda della gravità). Il fatto che la galattorrea si trovi quasi nella totalità delle donne con iperprolattinemia e solo in una piccola percentuale di maschi ci fa capire come nella donna sia più facile effettuare una diagnosi precoce. Quando ci troviamo di fronte a una diagnosi di iperprolattinemia, la galattorrea aiuta anche a capire se ci troviamo di fronte ad un'iperprolattinemia vera oppure a una condizione di pseudoiperprolattinemia (sembra ma in realtà non lo è). L'iperprolattinemia patologica è quella legata all'adenoma ipofisario prolattino-secerne, ma la secrezione della prolattina è influenzata anche all'assunzione di una serie di farmaci che vengono utilizzati nella pratica clinica. Quindi spesso l'iperprolattinemia non è legata all'adenoma ipofisario che produce un eccesso di prolattina ma a farmaci che agiscono a livello centrale inibendo e agendo a livello del meccanismo di regolazione della prolattina.

- Cosa regola la produzione di prolattina da parte dell'ipofisi?

Il fattore ipotalamico regola la prolattina. La prolattina ha un sistema di regolazione particolare, non ha un fattore di rilascio che ne stimola la produzione ma c'è solo un fattore ipotalamico, la dopamina, che inibisce la produzione di prolattina. Quindi l'unica regolazione a livello centrale viene data dalla dopamina che agisce inibendo la produzione della prolattina. La maggioranza dei farmaci antidopaminergici che antagonizzano l'azione della dopamina (come gli psicofarmaci) sono responsabili di un aumento della prolattina. Quando ci troviamo di fronte a un soggetto, maschio o femmina, che presenta un eccesso di prolattina la prima cosa da fare è un'anamnesi farmacologica accurata, quindi chiedere se assume farmaci e controllare se quella tipologia di farmaco va ad interferire con il rilascio della prolattina, piuttosto che pensare ad un'iperprolattinemia da adenoma ipofisario. Farmaci che possono determinare l'aumento di prolattina sono: antidepressivi, antipsicotici, farmaci contro l'ulcera, anti-nausea, procinetici (tutti quei farmaci che facilitano la mobilità intestinale) e la pillola estroprogestinica (gli estrogeni contenuti nella pillola possono stimolare la produzione di prolattina). Quindi trovare la prolattina aumentata in una donna che fa uso di estroprogestinico deve orientare la diagnosi verso un'iperprolattinemia da farmaco e non da adenoma ipofisario. Un altro fattore che può aumentare i livelli di prolattina è lo stress, poiché la prolattina è un ormone che risente molto dello stress. Un'ulteriore causa che può determinare un aumento di prolattina è l'ipotiroidismo primitivo: dal

punto di vista biochimico in un ipotiroidismo primitivo gli ormoni tiroidei sono bassi e il TSH alto.

- Quindi perchè la prolattina in un soggetto con ipotiroidismo è alta?

L'ipotiroidismo aumenta il TSH, ma prima del TSH aumenta il TRH che è un fattore di stimolo per la prolattina. Quindi se parliamo di regolazione della prolattina centrale abbiamo il TRH che ha un'azione di stimolo e la dopamina che ha un'azione inibitoria; quindi in una condizione di ipotiroidismo, mancando il feedback centrale aumenterà il TRH che stimolerà sia la produzione di TSH che la produzione di prolattina. Nel momento in cui abbiamo un'iperprolattinemia dobbiamo sempre chiedere ed escludere un'alterazione di funzione tiroidea, in particolare di ipotiroidismo. Si fa quindi una diagnosi di esclusione, con un'anamnesi farmacologica in cui si chiede la condizione dei familiari, se ci sono patologie particolari, se è una donna che ha mestruazioni regolari, se ha avuto gravidanze, se è stata operata, se ha avuto patologie importanti e infine il motivo per cui fa il contraccettivo per un problema orlo; a quel punto si chiede se si di iperprolattinemia, per cui è necessario chiedere quali farmaci utilizza il paziente e controllare se quel farmaco può avere a che fare con un aumento di prolattina. Quindi se vogliamo fare una diagnosi di prolattinoma, o comunque di un eccesso di prolattina, dobbiamo visitare la paziente, vedere se c'è galattorrea, chiedere se ci sono irregolarità mestruali. Se una donna ha la prolattina alta ma non ha galattorrea e presenta un ciclo mestruale regolare dobbiamo chiederle se sia una iperprolattinemia vera. La diagnosi biochimica prevede il dosaggio della prolattina e, nel caso in cui il quadro totale orienti verso un adenoma ipofisario (dopo aver escluso i farmaci e una condizione di ipotiroidismo), allora ci orientiamo verso un'iperprolattinemia da adenoma ipofisario e facciamo la risonanza magnetica che ci permette di identificare morfologicamente l'adenoma. La prolattina ha dei valori di normalità che sono diversi nel maschio e nella femmina, perchè la donna produce una quantità di prolattina maggiore in condizioni fisiologiche. I valori di normalità sono in genere inferiori a 15 nella donna e inferiori a 26 nell'uomo. Anche la prolattina ha secrezione pulsatile, da mezzanotte in poi salgono i livelli di prolattina. Quando si dosa la prolattina abbiamo un valore numerico; nella donna il valore normale è inferiore a 15, ed è significativo trovare valori differenti perchè sulla base degli incrementi di prolattina possiamo orientarci verso una diagnosi specifica. Se il valore di prolattina è inferiore a 100 normalmente non abbiamo un prolattinoma per cui si cercano le altre cause che aumentano la prolattina; con valori superiori a 100 generalmente si trova sempre l'adenoma ipofisario, perchè sia l'ipotiroidismo che i farmaci non portano a valori così elevati (anche se non esiste una regola fissa, si possono avere delle eccezioni). Più è elevato il valore della prolattina maggiore è la probabilità di trovare un adenoma di dimensioni maggiori, quindi c'è una correlazione tra i livelli di

prolattina e le dimensioni dell'adenoma. Poichè la prolattina è un ormone che risente dello stress, già la semplice puntura dell'ago durante il prelievo (dolore legato al buco) fa innalzare la prolattina. Questa informazione è molto utile perchè se si fa il dosaggio della prolattina su un solo prelievo e si trovano valori più alti ma moderati (per esempio 30) ci si deve chiedere se sia una prolattina elevata dovuta a stress per la puntura dell'ago piuttosto che un'iperprolattinemia vera; questa è la prima considerazione che va fatta quando ci si trova di fronte a un valore di prolattina borderline. Per questi motivi viene fatta la pulsatilità della prolattina, per cui viene messo al paziente un ago cannula dopo che sia sdraiato e sia in una posizione di riposo, viene fatto il primo prelievo contemporaneamente al buco, ossia quando viene inserito l'ago cannula, e viene prelevato nuovamente il sangue senza più ribucare il paziente, eliminando quindi il fattore di stress del buco; per cui se la prolattina alta è legata allo stress del momento, calerà nelle determinazioni successive, se invece la prolattina continua a restare alta o si riduce di poco allora sarà un'iperprolattinemia vera non determinata da un fattore stressante. Se un paziente ha la prolattina alta ma non presenta i sintomi dell'iperprolattinemia, non abbiamo galattorea e le mestruazioni sono regolari (nella donna) è probabile che non sia un'iperprolattinemia vera. Qualsiasi incremento di prolattina, anche quello dato dai farmaci e dall'ipotiroidismo può dare delle alterazioni dal punto di vista clinico che saranno più o meno importanti a seconda di quanto sarà aumentato quel valore di prolattina. Sia che si tratti di una prolattina da adenoma ipofisario o da farmaci o da ipotiroidismo, il paziente andrà di sicuro in iperprolattinemia, perchè nonostante le diverse cause si avrà comunque un aumento della prolattina che andrà a bloccare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi creando dei disturbi. Se non si ha nessun sintomo vuol dire che la prolattina non è funzionante, ossia la prolattina è alta ma non è in grado di bloccare l'asse e dare sintomatologia, e la causa più frequente è la macroprolattinemia. La prolattina è in forma monomericamente normalmente, il peso molecolare è di circa 23 kD; ognuno ha nel proprio sangue delle molecole più grandi di prolattina che si chiamano Big prolattina e Big Big prolattina, che sono degli aggregati del monomero. Questi aggregati della prolattina, che sono da un punto di vista molecolare più grandi, non riescono ad attraversare la barriera dei vasi sanguigni e ad arrivare quindi alla ghiandola mammaria, e per questo non si manifestano sintomi. Quindi nel momento in cui abbiamo una prolattina alta e un'assenza di sintomi dobbiamo escludere la presenza di questa macroprolattina grazie a metodi di dosaggio che sanno riconoscere solo la parte monomericamente della prolattina, biologicamente attiva. Non tutti i metodi lo fanno, quindi spesso ci si trova di fronte a dati biochimici incongruenti con la clinica e si chiede al laboratorio un metodo per dosare la prolattina vera, quella biologicamente attiva, che potrebbe spiegare l'aumento senza sintomi, perchè ad essere aumentata è la parte biologicamente inattiva, che si trova nel siero ma non è efficace a livello della

mammella. Se si ha un'iperprolattinemia da ipotiroidismo, nel momento in cui si cura l'ipotiroidismo dando alla donna gli ormoni tiroidei e riportando il suo TSH a valori normali si cura anche la prolattina; se il paziente fa uso di farmaci che aumentano la prolattina, nei casi in cui sia possibile, si fa una sospensione del farmaco; nel paziente da adenoma ipofisario l'approccio è prevalentemente chirurgico, poi c'è la radioterapia (quando la chirurgia non è risolutiva) e la terapia medica. Per i microprolattinomi il trattamento prescelto è quello farmacologico, con l'utilizzo di farmaci che contollano l'eccessiva produzione dell'ormone e sono in grado di ridurre volumetricamente l'adenoma (in noduli di piccole dimensioni con 4-5 anni di terapia si arriva alla risoluzione del quadro sia biochimico che morfologico, per cui i valori di prolattina tornano nella norma e l'adenoma non risulta più dalla risonanza magnetica). In questo tipo di adenoma ipofisario la terapia medica non ha solo la funzione di controllare l'eccesso ormonale ma anche di portare il paziente a remissione clinica. I farmaci utilizzati sono i dopamino-agonisti, ossia la bromocriptina e la cabergolina. La prolattina è regolata dal TRH, quindi si utilizzano farmaci dopamino-agonisti che si legano ai recettori della dopamina e mimano l'azione della dopamina, quindi se la dopamina ha un effetto inibitorio quell'adenoma produrrà meno prolattina. Sia dal punto di vista clinico che terapeutico ci si riaggancia sempre alla fisiologia, sfruttandone i meccanismi alla base del funzionamento del nostro organismo, per cui conoscere la fisiologia è di fondamentale importanza dal punto di vista sanitario. Questi dopamino-agonisti sono la bromocriptina e la cabergolina, i cui nomi commerciali sono rispettivamente Parlodel e Dostinex. In passato si usava la bromocriptina, adesso è subentrata la cabergolina che ha minori effetti collaterali; entrambi i farmaci comunque hanno degli effetti collaterali quali vomito, nausea e ipotensione ortostatica, che generalmente si manifesta a inizio del trattamento, poi l'organismo si riadatta. Questi sintomi sono molto più importanti con la bromocriptina che con la cabergolina, molecola di seconda generazione che oggi si utilizza nella pratica clinica. Una donna con iperprolattinemia avrà un'amenorrea, quindi un'assenza di ciclo e infertilità. La diagnosi viene fatta spesso anche perché le pazienti non riescono ad avere una gravidanza; è necessario quindi tener presente questi farmaci in una gravidanza. Molti farmaci risultano tossici durante la gravidanza, possono determinare delle alterazioni che danneggiano il feto. Per questo motivo l'utilizzo dei farmaci durante la gravidanza deve essere scelto con cautela: ci sono infatti farmaci che possono essere assunti e altri che non possono essere assunti; è necessario bloccare l'effetto dell'iperprolattinemia per far ovulare la donna, ma nel momento in cui la donna ovula resta incinta, e quindi è necessario sospendere il farmaco appena la donna rimane in gravidanza; durante la gravidanza la prolattina aumenta fisiologicamente. Interrompendo quindi il trattamento del farmaco appena il test di gravidanza risulta positivo, quindi nelle prime settimane di gravidanza, non c'è nessun effetto sul feto.

Quindi nella pratica clinica si induce l'ovulazione attraverso l'uso di questi farmaci, poichè ripristinando i normali livelli di prolattina fanno ripartire l'asse, e nel momento in cui la donna sa di essere incinta deve interrompere immediatamente il trattamento (si fa il contrario di quello che si fa con la tiroide, per la quale, nel momento della gravidanza, il farmaco va aumentato).

## IL SURRENE

La parte più esterna del surrene è la zona glomerulare, che contiene mineralcorticoidi e produce l'aldosterone, si ha poi una zona che produce androgeni e cortisolo ed è la parte TSH dipendente; in entrambi i casi si parte dal colesterolo, ma nel caso della zona fascicolata e reticolare si arriva al cortisolo, nel caso della zona glomerulare si arriva all'aldosterone. Nei due processi cambiano gli enzimi, ossia quelle proteine che trasformano il precursore fino ad arrivare nel prodotto finale. In particolare un enzima fondamentale è la 17-alfa-idrossilasi, enzima presente solo nella zona reticolare e fascicolata, che non è presente nella zona glomerulare; è proprio l'assenza di questo enzima che porta alla produzione finale dell'aldosterone. La 17-alfa-idrossilasi è l'enzima chiave. La produzione dell'aldosterone non è controllata dall'ACTH, ma fa parte di una regolazione che rientra nello schema renina-angiotensina-aldosterone. In questo sistema di regolazione entrano in gioco il fegato, il rene e il surrene, 3 organi di cui uno endocrino e due non sono endocrini. A livello renale si produce la renina, a livello dell'apparato iuxtaglomerulare. La renina viene messa in circolo e trasformata da un enzima prodotto a livello epatico, l'angiotensinogeno, in angiotensina 1, questa a sua volta è convertita, a livello dei capillari polmonari, in angiotensina 2, che a sua volta agisce a livello del surrene, stimolando la secrezione di aldosterone. L'aldosterone a sua volta fa una sorta di feedback negativo per la renina, quindi se aumenta l'aldosterone diminuisce la renina. A regolare la produzione di renina e quindi attivare tutto il sistema è il volume circolante: se si abbassa il volume circolante totale c'è uno stimolo, ci sono dei recettori a livello dell'apparato iuxtaglomerulare che rilevano questa riduzione della pressione arteriosa, la riduzione della parte solida del sangue, e attivano il sistema. Ci sono barocettori prevalentemente a livello intrarenale, e c'è anche un barocettore centrale che risente del valore della pressione arteriosa. L'aldosterone agisce a livello renale, dove ha un suo recettore, dal circolo va a finire nelle cellule renali dove attiva a livello nucleare la trascrizione proteica e la produzione di nuovi canali di trasporto. Questi canali agiscono con il sodio, immettendolo in circolo e scambiandolo col potassio (sono canali sodio-potassio: il sodio va all'interno della cellula renale con il circolo, il potassio viene portato all'esterno). Un soggetto con eccesso di aldosterone avrà un difetto della pompa sodio-potassio che porta a ipopotassiemia, che è uno dei primi elementi che porta il medico all'attenzione; livelli bassi di potassio in un paziente devono

far pensare che quel soggetto non abbia un livello di ipertensione essenziale, senza cause, ma che abbia un'ipertensione secondaria legata a un eccesso ormonale; è importante fare diagnosi e differenziare un'ipertensione essenziale da una secondaria perchè nella forma essenziale l'unica cosa che si può fare è controllare l'aumento della pressione, nella forma secondaria se si trova la causa si trova anche l'ipertensione, ed è così possibile evitare l'utilizzo di farmaci ipertensivi. L'aldosterone regola il metabolismo del sodio e il volume extracellulare, quindi se c'è un eccesso di aldosterone, che viene definito iperaldosteronismo primitivo, avremo un'eccessiva produzione di aldosterone da parte della corteccia surrenale, i livelli di aldosterone saranno alti e i livelli di renina bassi, livelli di sodio alti e di potassio bassi (quadro biochimico dell'iperaldosteronismo). Il 2% di soggetti ipertesi presenta l'iperaldosteronismo primitivo, percentuale bassa rispetto al numero di soggetti che soffre di ipertensione arteriosa, che colpisce maggiormente il sesso femminile e può venire a qualsiasi età, anche se è più frequente nella terza e quarta decade di vita (ipertensione in un soggetto giovanile). L'ipertensione in un soggetto di 70 anni difficilmente ha come causa l'iperaldosteronismo, sono le ipertensioni nei giovani che devono essere studiate per escludere forme di ipertensione arteriosa secondaria. La prevalenza di iperaldosteronismo nei soggetti ipertesi varia a seconda della categoria del soggetto: se l'ipertensione è moderata/severa si ha un aumento di percentuale fino al 6% e quindi un maggiore probabilità in un soggetto grave; se l'ipertensione richiede più farmaci per il suo controllo, quindi il soggetto fa un uso elevato di farmaci (es. 3 farmaci) per controllare l'ipertensione e la pressione resta elevata, allora si può sospettare un'ipertensione arteriosa secondaria, e la percentuale sarà circa del 20%. Se si suddivide in sottogruppi: l'età (soggetto giovanile), la pressione (alta) e la pressione scarsamente controllata, la probabilità di avere un'ipertensione aumenta. Si fa lo screening quindi a soggetti giovani e soggetti con un'ipertensione scarsamente controllata nonostante l'utilizzo di farmaci; si effettua lo screening per cercare un paziente con incidentaloma surrenalico (incidentaloma: cosa che abbiamo trovato andando a cercare altro, che non viene trovata perchè si ha un disturbo ma perchè faccio un esame per un altro motivo, per esempio un soggetto che va a fare una tac addominale o toracica per qualsiasi motivo può trovare la presenza di un adenoma a livello del surrene). Se troviamo un adenoma surrenalico in un soggetto che fa delle analisi per un altro motivo, allora dobbiamo controllare l'aldosterone, ma la percentuale è la stessa (2%). Nella maggior parte dei casi di iperaldosteronismo c'è un nodulo a livello del surrene chiamato adenoma surrenalico, che è un nodulo benigno e raramente ci può essere anche un carcinoma del surrene (tra i tumori più aggressivi); esiste poi una forma detta idiopatica dove non c'è un nodulo ma si trova un surrene ingrandito o un surrene che sembra morfologicamente normale ma che tende a produrre più aldosterone del solito (indagine strumentale o risonanza magnetica). Dal punto di vista

clinico l'aldosterone agisce attraverso il riassorbimento del sodio e si tira dietro l'acqua, quindi aumenta il volume plasmatico e solitamente c'è l'ipertensione arteriosa associata a una carenza di potassio; livelli bassi di potassio nel sangue portano un'astenia muscolare e una facile stancabilità. Quando però l'ipokalemia aumenta si possono avere disturbi gravi e alterazioni del ritmo cardiaco che possono portare il paziente fino alla morte. Quindi per fare una diagnosi di iperaldosteronismo andrò a dosare nel paziente il potassio e il sodio, l'aldosterone, l'attività della renina (provare a dosare quello che produce l'apparato iuxtraglomerulare); tutte queste informazioni servono a distinguere un'iperaldosteronismo primitivo da uno secondario. Per iperaldosteroidismo primitivo si intende che il surrene produce più aldosterone quindi avrò aldosterone alto e la renina bassa, se si trova aldosterone alto e renina alta non si tratta più del surrene ma di reninomi (tumori dell'apparato iuxtraglomerulare con un eccesso di renina) o può essere la stenosi dell'arteria renale, perchè se l'arteria renale si stringe non porta il sangue a livello renale quindi i barocettori che sono presenti a livello dell'apparato iuxtraglomerulare sentono una pressione ridotta, che non è una cosa reale perchè lì in quel punto c'è una stenosi, quindi producono più renina e più aldosterone. Dosando renina e aldosterone so come orientarmi, se trovo l'aldosterone alto e la renina bassa studio il surrene, ma se trovo l'aldosterone e la renina alti cerco la stenosi dell'arteria renale o il tumore, per cui è importante dosarli entrambi, perchè dal punto di vista degli elettroliti e della sintomatologia sono uguali, perchè avendo l'aldosterone aumentato avremo il sodio alto, il potassio basso e pressione arteriosa, però è diversa la causa: se c'è la stenosi dell'arteria renale correggo la stenosi, se c'è il reninoma rimuovo il tumore, quindi è necessario conoscere la causa per un'adeguata terapia. Nella pratica clinica si fa un rapporto tra aldosterone e renina e si vede come è tale rapporto: si hanno dei cut-off, se il rapporto è superiore a 30-40 dobbiamo sospettare l'iperaldosteroidismo primitivo, con la valutazione basale abbiamo un sospetto che deve essere confermato con i test dinamici, qui avendo un eccesso si fa un test di soppressione sfruttando sempre i meccanismi fisiologici (test dinamici di soppressione la secrezione ormonale, nel caso di eccesso di ormoni, e di stimolo della ghiandola, in caso di deficit ormonale).

- Cosa regola la produzione di aldosterone?

Dalla renina che a sua volta è controllata dal sodio e dalla pressione: se la pressione e il sodio sono bassi viene aumentata la renina, se il sodio e la pressione sono alti la renina viene bloccata. Infatti i soggetti che hanno un'ipertensione essenziale, quindi non da cause, hanno la renina bassa perchè i barocettori del rene risentono di quella pressione più alta, quindi talvolta il soggetto iperteso ha la renina bassa (ipertensione-bassa renina). Per vedere se aldosterone alto è prodotto in maniera autonoma, sganciato da meccanismi di regolazione, si prova quindi a sopprimerlo. Per sopprimere l'aldosterone

(si deve bloccare la renina) si somministrano al paziente dei sali in modo da fare alzare la pressione e la concentrazione di sodio, bloccando così la produzione. Partendo dalla fisiologia per bloccare la renina si deve aumentare il volume circolante del soggetto e aumentare anche la solubilità, quindi si somministra la soluzione fisiologica. Un soggetto normale ha valori di aldosterone più bassi rispetto a un soggetto con iperaldosteronismo. Si somministrano due litri di soluzione fisiologica in 4 ore, quindi mezzo litro ogni ora, si somministra un carico di lipidi e un carico di sale, quindi si aumenta il carico di sodio e il carico di liquidi e si studia come reagisce l'aldosterone: in un soggetto normale si riduce sotto un certo valore, in un soggetto che ha ipoaldosteroidismo la pressione diviene stabile e si conferma la diagnosi. Nella produzione dell'aldosterone possono intervenire molti farmaci che si utilizzano nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, quindi se un soggetto deve andare in fondo a una valutazione di questo genere è necessario che sospenda l'assunzione di questi farmaci, che possono interferire e causare un valore alto dell'aldosterone che non è patologico ma farmacologico. Si tratta chirurgicamente, perché se si ha un adenoma del surrene, che si trova per di più in soggetti giovani, si leva il nodulo del surrene (è necessario tutto il surrene, quello dell'altro lato compensa) e il soggetto guarisce dalla sua malattia. Talvolta però si hanno noduli bilaterali, ossia sia dall'una che dall'altra parte, per cui levando entrambi i surreni si determina nel paziente l'ipocortisolismo, ipotensione arteriosa, ipoglicemia e altre problematiche, si tratta con dei farmaci che devono essere cambiati in condizioni di stress, in casi di interventi chirurgici, e la qualità di vita del paziente viene peggiorata. Per questo si ricorre a questo punto alla terapia farmacologica, che utilizza farmaci chiamati antagonisti del recettore dell'aldosterone, che si vanno a legare al recettore dell'aldosterone e impediscono all'aldosterone di arrivare al suo bersaglio, agiscono a livello recettoriale. L'aldosterone per agire si deve legare al recettore, se il recettore viene bloccato da un'altra molecola, l'aldosterone non riesce a legarsi e quindi non riesce ad esplicare la sua funzione. Uno dei primi farmaci utilizzati è stato lo Spironolattone, farmaco usato ormai da molti anni, che porta un riduzione dei valori pressori sistolici del 25% e diastolici del 22% (buon controllo dei valori pressorici anche se l'aldosterone resta alto, ma ne viene corretto l'effetto). Lo Spironolattone è un farmaco che può interagire con la sintesi degli androgeni e degli estrogeni, quindi può portare nel maschio uno sbilancio tra il rapporto androgeni/estrogeni a favore degli estrogeni, e quindi portare a una femminilizzazione, e nelle donne può dare irregolarità mestruali, quindi sono farmaci difficili da utilizzare soprattutto nella donna in età fertile (in età più avanzata questo problema non si pone). I farmaci antagonisti dei mineralcorticoidi sono diversi, come il Canrenone e l'Eplerenone, farmaci di ultima generazione anche se il meccanismo d'azione resta invariato. Quindi farmaci che correggono l'ipoaldosteroidismo sono farmaci che antagonizzano l'azione

dell'aldosterone e antagonizzano il recettore dei mineralcorticoidi. Il surrene presenta la corteccia ma anche la midolla. Nella corteccia vengono prodotti il cortisone, l'aldosterone e gli androgeni, nella midolla vengono prodotte le catecolamine, ossia adrenalina, noradrenalina, dopamina. Se c'è un eccesso di produzione di catecolamine si parla di feocromocitoma, un tumore della midolla surrenalica. Nell'ipoadosteroidismo abbiamo un adenoma nella corteccia surrenalica, nell'ipocortisolismo un adenoma della corteccia surrenalica; questi invece sono tumori della midolla, quindi della parte più interna del surrene, che hanno origine diversa perché sono cellule cromaffini, e producono adrenalina e noradrenalina. Il feocromocitoma può avere un secrezione preferenziale dell'una o dell'altra sostanza, quindi è fondamentale e necessario dosarle entrambe. Ha un'incidenza di 1-2 su 300000 per anno e nella maggior parte dei casi è un tumore del surrene, ma in alcuni casi sono localizzati anche nel sistema paragangliare simpatico. Nel feocromocitoma vale la "regola del 10%", nel senso che il 10% è familiare, ereditario se ce l'ha un genitore può trasmetterlo al figlio, il 10% è bilaterale, può essere su tutti e due i surreni, soprattutto nelle forme familiari, il 10% può essere maligno (solitamente è benigno), e nel 10% dei casi non è localizzato nel surrene ma al di fuori. Essendo ereditario si ha un gene alterato, e questi sono i geni responsabili che causano feocromocitoma. Queste alterazioni però non danno solo feocromocitoma, ma anche delle sindromi, di cui il feocromocitoma è una delle manifestazioni cliniche. Si ha la sindrome di Von Hippel-Lindau, la Neurofibromatosi e la Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2, mutazione diretta che porta il tumore della tiroide, carcinoma nodulare che può dare iperparatiroidismo; queste sono le patologie MEN2, e possono essere 2A o 2B, dove il feocromocitoma è presente in circa il 50% dei casi. Ci sono anche altre malattie associate come il carcinoma midollare, l'iperplasia e il megacolon.

NB: Feocromocitoma --> è sporadico ma esiste anche la forma familiare, la forma familiare più comune è la neoplasia endocrina multipla a cui si associa anche il carcinoma midollare della tiroide, e sono malattie di tipo autosomico dominante, quindi se è presente nel paziente, la mutazione può essere studiata nei figli in modo da individuare chi è portatore di quella mutazione e trattarlo profilatticamente per il tumore della tiroide, evitare il carcinoma midollare. Nel soggetto in questione si tengono sotto controllo i surreni per vedere se si sviluppa il feocromocitoma. Il sintomo principale è l'ipertensione arteriosa, come per l'iperaldosteronismo, quindi si può avere un soggetto giovane con ipertensione arteriosa in cui si deve sospettare un'ipertensione arteriosa secondaria, che può essere sia iperaldosteronismo sia feocromocitoma. Supponendo che un paziente abbia anche una lesione surrenalica che potrebbe produrre un eccesso di aldosterone, si deve tener conto dei dati ormonali. C'è differenza tra ipertensione da ipoadosteroidismo e l'ipertensione da feocromocitoma: il soggetto con ipoadosteronismo ha sempre la pressione alta, nel feocromocitoma si

hanno dei picchi ipertensivi, per cui il paziente può avere momenti in cui la pressione ha valori normali e momenti in cui si ha la scarica di catecolamine e picchi ipertensivi a cui si associno anche disturbi, quali cefalea, sudorazione, tachicardia. Quindi nel momento in cui si chiede al paziente la sintomatologia ci si può orientare, nella diagnosi si fa prevalentemente il dosaggio ormonale. I dosaggi di noradrenalina e adrenalina possono essere spesso normali in soggetti con feocromocitoma a causa di questi picchi, poiché se si effettua il prelievo in un momento in cui il surrene ha una produzione minore, risultano valori di catecolamine normali; questi valori andrebbero dosati nel momento in cui c'è il picco ipertensivo. I dosaggi vengono fatti sulle urine delle 24 ore, per cui si dosano le norepinefrine e metanefrine, prodotti di degradazione di adrenalina e noradrenalina. Si dosano nelle urine i prodotti del catabolismo, e si vede come la sensibilità sia diversa: nella metanefrina urinaria la sensibilità è più alta (slide 34 del surrene: grafico feocromocitoma-norepinefrina vs metanefrina vs dopamina) i soggetti con feocromocitoma si trovano tutti al di sopra del cut-off, quelli che non hanno feocromocitoma tutti al di sotto. Questi dati indicano che il test riesce a discriminare bene chi presenta il feocromocitoma da chi non ce l'ha. Nell'altro caso gli stessi valori si trovano sia in soggetti che hanno feocromocitoma che in chi soggetti che non lo presentano, per cui il test non riesce a discriminare il paziente malato da quello non malato. Quando parliamo di feocromocitoma c'è una cosa importante: quando si manda il paziente dal chirurgo, se il chirurgo lo manovra bene e leva il surrene togliendo il feocromocitoma questa manovra chirurgica determina il rilascio di catecolmine (noradrenalina e adrenalina) con rischio di avere una crisi ipertensiva nel corso dell'intervento operatorio che può portare alla morte del paziente. Quindi è necessario preparare il paziente dal punto di vista farmacologico, la terapia farmacologica è propedeutica per il paziente e deve essere iniziata 15 giorni prima. La terapia, che può essere utilizzata anche in soggetti di età avanzata sui quali l'intervento chirurgico può essere non praticabile per probabilità e patologie, un ruolo principale è rivestito dalla preparazione all'intervento chirurgico. La terapia si basa sull'uso di farmaci ad azione alfa-bloccante, che hanno la facoltà di bloccare i recettori alfa, non riducono quindi la produzione di catecolmine da parte del feocromocitoma ma vanno ad agire perifericamente bloccando l'azione delle catecolamine sui recettori, impedendo così all'ormone di legarsi e di esprimere la sua azione. Agiscono a livello vascolare andando a bloccare i recettori alfa. Gli alfa sono di diverso tipo, quelli che si usano nella pratica clinica sono la fenossibenzamina, ma è molto utilizzata anche la doxazosina. Sui vasi si hanno due tipi di recettori, alfa e beta. Questi farmaci bloccano i recettori alfa, ma le catecolamine possono agire anche sui recettori beta. Comunque è importante ricordare che non si somministrano mai prima i beta bloccanti e poi gli alfa bloccanti, perché in questo modo il soggetto rischia una crisi ipertensiva, ma si deve somministrare prima l'alfa bloccante e,

se il paziente non risponde, allora si può dare anche il beta bloccante (altra categoria di farmaci), che vanno ad agire sui recettori alfa e sui recettori beta

NB: il feocromocitoma è un tumore della midollasurrenalica, benigno nella maggior parte dei casi, in una piccola percentuale è maligno. Si ha un eccesso di catecolamine, quindi un'azione di vasocostrizione e ipertensione arteriosa che ha la caratteristica di avere delle crisi ipertensive. In diagnostica si dosano le catecolamine e i metaboliti delle catecolamine nelle urine. Si effettua una terapia chirurgica, preceduta però da un'importante terapia medica, che ha il compito di bloccare la reazione delle catecolamine a livello periferico. In questo modo si evita che durante la manovra chirurgica vengano rilasciate un'elevata quantità di adrenalina e noradrenalina che, trovando recettori liberi, vanno ad agire. Bloccando i recettori, anche se c'è rilascio di catecolamine, il soggetto non avrà una crisi ipertensiva durante l'intervento.

#### IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA

rientra nell'ambito delle patologie ereditarie, di tipo autosomico recessivo, per cui è necessario avere entrambi i geni mutati affinché la malattia si manifesti (entrambi i genitori devono trasmettere al figlio il gene mutato). Questa malattia si basa su un deficit genetico di uno degli enzimi che fanno parte della cascata che porta alla sintesi degli ormoni a livello surrenale. Il deficit della 21-beta-idrossilasi è il più frequente. Se si blocca la 21 idrossilasi aumenta il metabolite a monte, ossia il 17-idrossiprogesterone, che viene scittato a destra, in questo modo si ha più substrato da questa parte della via e si producono più androgeni. Riducendosi il cortisolo aumenta l'ACTH e si crea un circolo vizioso, l'ACTH stimola la produzione di androgeni. Quindi complessivamente nelle forme più gravi possiamo avere la carenza del cortisolo, la carenza di aldosterone e la carenza di androgeni. Questa forma è la più frequente, comprende il 90% dei casi ed è a autosomica recessiva; il gene che codifica per quest'enzima è CYP21, e mutazioni di questo gene sono responsabili della sindrome. La malattia è ereditaria, e come in tutte le malattie ereditarie ci possono essere mutazioni "de novo" (ossia una mutazione che non è presente nelle generazioni precedenti, del padre e della madre del soggetto, ma si è instaurata in quella generazione). A seconda di quanto è la penetranza di quella determinata sensazione, possiamo avere forme cliniche più o meno gravi, quindi si hanno forme più lievi, in cui l'enzima è attivo per esempio per l'1-2% e la dinamica viene mantenuta, e forme molto più lievi, in cui viene mantenuta fino al 50% dell'attività enzimatica. Più enzima è presente, meno androgeni si producono, perchè la cascata può andare avanti, anche se non in maniera non ottimale. Meno enzima è presente, più il precursore a monte si accumula, e più androgeni abbiamo. Per questo si possono avere diverse forme. La forma più grave è quella in cui l'enzima manca totalmente e non si

produce nè cortisolo nè l'aldosterone, e viene chiamata "con perdita di sali", perchè l'aldosterone serve a riassorbire l'acqua e il sale, se non c'è l'aldosterone il soggetto non ha sodio e acqua, e non assorbe i sali, per cui ha l'ipotensione. Se manca l'aldosterone si ha la forma più grave, in cui il bambino può morire alla nascita o entro 15 giorni se non viene precocemente diagnosticato (muore per una sorta di shock ipovolemico). Esistono poi delle forme definite "non classiche" in cui l'attività enzimatica c'è, anche se non è ottimale, ed è permessa la produzione di aldosterone. Quindi non si ha la perdita di sali, sodio e acqua ma abbiamo gli effetti legati agli eccessi degli androgeni. Se gli androgeni sono presenti durante la vita intrauterina si può avere nel feto un'alterazione della differenziazione sessuale, dove l'apparato genitale femminile presenta un aspetto morfologico simile a quello maschile. Questa condizione deve essere corretta precocemente e chirurgicamente nei primi anni di età, poichè in questa fase il bambino non ha preso consapevolezza dei suoi genitali, se viene fatta tardivamente si presenta il rischio di creare problemi di tipo psicologico nel bambino. Nel maschio ciò non accade, si ha un numero maggiore di androgeni ma non si hanno modifiche nello sviluppo dei caratteri secondari sessuali. In passato, quando non si effettuavano test genetici durante la gravidanza, si aveva, al momento della nascita, un feto con queste caratteristiche, che veniva registrato come maschio. Esiste poi la forma ancora più lieve in cui l'attività enzimatica si mantiene al 50% e non ci sono nè perdita di sali nè virilizzazione nel sesso femminile, ma si ha solamente acne e irsutismo nella fase dell'adolescenza (manifestazione degli androgeni come nell'ovaio policistico)

NB: SINTESI DELLA BETA-21-IDROSSILASI --> malattia ereditaria autosomica recessiva, viene a mancare un enzima responsabile della sintesi degli steroidi surrenalici. A seconda della carenza enzimatica, e quindi della gravità del difetto genetico, si possono avere delle forme molto gravi, in cui non viene sintetizzato nè aldosterone nè cortisolo, e c'è la perdita di sali o la virilizzazione alla nascita (se la perdita di sali non è precocemente diagnosticata si ha la morte del feto entro 15 giorni dalla nascita). Si ha una forma in cui la carenza enzimatica c'è ma è meno importante, tanto che l'aldosterone viene prodotto e si avrà solo un numero maggiore di androgeni, che nel sesso femminile può determinare un'ambiguità dei genitali esterni alla nascita. Si può avere poi una forma più lieve, che è quella che si vede più frequentemente, in cui la problematica si ha nella fase adolescenziale per eccesso di androgeni, e si manifesta con acne e irsutismo. Se entrambi i genitori sono portatori di questa malattia autosomica recessiva il feto può avere il difetto in omozigosi, e manifestare la malattia. A seconda della gravità della carenza enzimatica si possono avere le tre forme viste in precedenza.

Quindi è importante fare una diagnosi precoce, soprattutto per la forma più grave che si caratterizza per la perdita di sali, perchè intervenendo in anticipo si evita la morte del

feto. Per fare una diagnosi precoce si fa lo screening neonatale, controllando se è presente un eccesso dell'ormone precursore, 17-idrossi-progesterone, nel bambino al momento della nascita. In genere si fa attraverso una puntura, un prelievo di sangue dal tallone, dal quale si effettuano tutti gli screening (anche quello dell'ipotiroidismo, tutti i bambini alla nascita vengono screenati per l'ipotiroidismo, attraverso un prelievo di sangue si dosa il TSH, in questo caso invece il 17-idrossiprogestosterone, che è l'ormone precursore che si accumula perchè si trova a monte del difetto, viene poi scittato a destra se c'è nè troppo). Quindi si dosa questo ormone e se si trova elevato si fa la diagnosi di deficit della 21-beta-idrossilasi, quindi si interviene terapeuticamente. Dal 1977 è possibile fare questo screening, eliminando così il rischio di shock e morte entro i 15 giorni, quando il bambino è a casa; con lo screening si previene la crisi alla nascita, lo shock ipovolemico, ma non si previene l'ambiguità sessuale, dove la diagnosi deve essere ancora più precoce, quindi deve essere fatta durante la gravidanza (diagnosi prenatale). Nei genitori a rischio (non si fa in tutti i pazienti ma nei genitori che sappiamo essere a rischio, esempio: la mamma, nella quale è facile riconoscere il difetto genetico per irsutismo e acne durante la pubertà, ha il deficit, per cui si studia anche il padre. Se entrambi i genitori hanno questo deficit, il bambino ha il rischio di avere un quadro grave, quindi attraverso indagini effettuate prima ancora dell'amniocentesi si cerca la mutazione del gene e si fa una diagnosi precoce. Se scopriamo che il bambino è portatore di quella mutazione, è necessario avere un'altra informazione, ossia se il bambino è di sesso maschile o femminile. Se è maschio non si hanno conseguenze, se è una femmina si ha ambiguità dei genitali. Finchè non si hanno i risultati del test genetico è comunque necessario intervenire terapeuticamente, già al momento del concepimento, poi in base ai risultati del test il medico si comporterà di conseguenza.

NB: deficit beta-21-idrossilasi --> si produce meno cortisolo, scifta tutto a destra e si producono androgeni, l'ACTH aumenta. L'ACTH continua a stimolare e si crea un circolo vizioso, per cui è necessario bloccare questo circolo bloccando l'aumento dell'ACTH. Per sopprimere l'ACTH (fa feedback) si da il cortisone alla mamma, in modo che passi il cortisolo placentare che andrà al feto e bloccherà l'ACTH. Bloccando l'ACTH non ci sarà l'iperproduzione di androgeni, perchè gli androgeni sono sotto il controllo dell'ACTH. In questo modo viene curato il bambino attraverso la mamma. Quando il medico viene informato del fatto che la coppia ha intrapreso una gravidanza ed è a rischio di avere un feto malato, non avendo la certezza fino all'analisi genetica, si inizia la cura con il cortisone. Nella decima settimana si effettua l'analisi dei villi coriali e si conosce sia se è presente la mutazione sia il sesso del bambino, se il feto è di sesso femminile si continua la terapia con il cortisone per tutta la gravidanza, se è un maschio la terapia viene interrotta. Quindi attraverso la diagnosi prenatale siamo in grado di evitare che il feto abbia un'ambiguità sessuale alla nascita (il cortisone viene dato anche nelle gravidanze a

rischio, quindi non ha nessun effetto collaterale nè per la mamma nè per il feto). Si sfrutta ancora una volta la fisiologia, perchè si interviene bloccando l'asse attraverso la somministrazione di cortisone: bloccando l'asse non si produce cortisolo e bloccando il cortisolo non si producono nemmeno androgeni (il cortisolo viene preso dall'esterno ma si blocca la quantità di androgeni).

Questa patologia si chiama PSEUDOERMAFRODITISMO FEMMINILE:

in questa patologia si ha una discordanza tra sesso gonadico e sesso fenotipico, la bambina sarà una femmina che ha gonadi e ovaie, però produce a livello surrenalico un eccesso di androgeni che andranno ad interferire sull'acquisizione dei caratteri secondari sessuali. La donna è tale in quanto non produce testosterone. L'acquisizione della determinazione del sesso: si ha un sesso genetico che viene data dai cromosomi, XX e XY, il sesso genetico determina il sesso gonadico, cioè determina lo sviluppo dell'ovaio o del testicolo. Si sviluppa il testicolo perchè l'uomo possiede il cromosoma Y, che ha una piccola porzione, il gene SRY, che è responsabile dello sviluppo del sesso maschile, per cui si produce testosterone e si sviluppa il testicolo. La donna non possiede il cromosoma Y per cui non ha il gene SRY e sviluppa il sesso femminile. Questo è stato scoperto e pubblicato su Nature nel 1992, quando degli scienziati presero dei topi XX e gli inserirono quella porzione del cromosoma Y, e notarono che i topi si sviluppavano in senso maschile; pur avendo tutti e due i cromosomi X bastava inserire nel corredo genetico una piccola porzione del cromosoma Y per sviluppare dei topi maschi. Si ha quindi il sesso genetico, il sesso gonadico, il sesso fenotipico e l'acquisizione dell'identità di genere, ossia il sentirsi maschio o femmina. Un'alterazione a livello di questa tappa determina l'omosessualità, ossia persone che sono geneticamente in un determinato modo ma sentono un'identità di genere diversa da quella che determina il corredo cromosomico.

PSEUDOERMAFRODITISMO MASCHILE:

discordanza tra sesso gonadico e sesso fenotipico, tra gonadi e fenotipo. In questa patologia è possibile avere uomini che hanno corredo cromosomico XY, hanno i testicoli, ma si sviluppano in senso femminile. Se un soggetto geneticamente maschio, con i testicoli sviluppati, ha il testosterone ma presenta un'alterazione genetica per cui i recettori non funzionano (quindi c'è testosterone ma è come se non ce l'avesse), si sviluppa fenotipicamente in senso femminile. Questa patologia è detta Sindrome di Morris, sono uomini che hanno un'alterazione a base genetica a livello del recettore del testosterone. Il testosterone c'è ma non riesce ad agire, è come se non fosse presente, quindi fenotipicamente, mancando il testosterone, i soggetti si sviluppano in senso femminile. Questa patologia era presente anche nell'attrice Kim Novak, definita anche

"Sindrome delle belle donne" perchè sono tutti soggetti fenotipicamente femminili e molto belle. Con l'avanzare della tecnologia questi quadri non si vedono più, in qualche occasione è possibile trovarli nella chirurgia pediatrica, in bambini che vengono da paesi extracomunitari, dove la diagnosi non è stata fatta precocemente. In genere la diagnosi viene fatta al momento della pubertà perchè non compaiono le mestruazioni, quindi il paziente si rivolge a un ginecologo. Spesso l'adolescente non viene informato dai genitori della patologia per non creare degli squilibri psicologici. In questa patologia non è possibile intervenire perchè si tratta di un difetto recettoriale, anche con la somministrazione di testosterone si avrebbe uno sviluppo in senso femminile. La terapia consiste nell'assunzione della pillola per far crescere i caratteri secondari femminili, il paziente comunque non avrà mai le mestruazioni, quindi più che la pillola si danno gli estrogeni (il soggetto non ha l'utero ma ha la vagina, anche se corta, per cui avrà problemi nei rapporti sessuali, infatti viene trattato con dei divaricatori per aumentare la profondità, e deve essere operato per togliere i testicoli per evitare che degenerino).