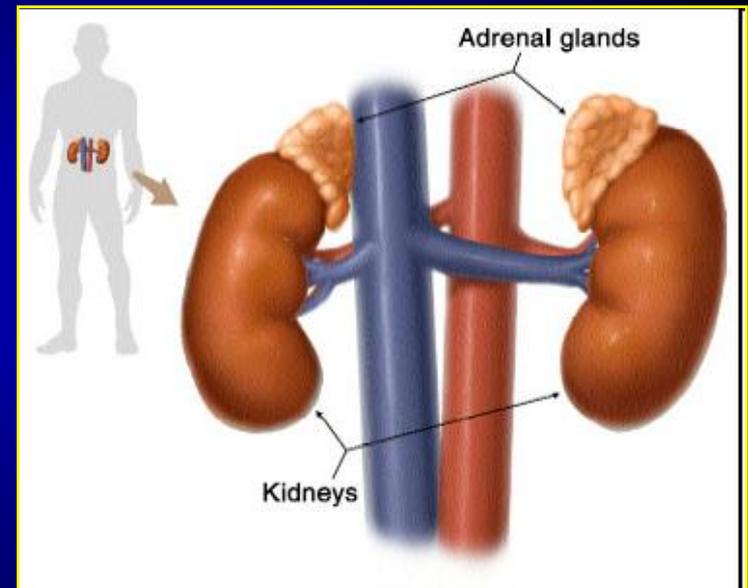
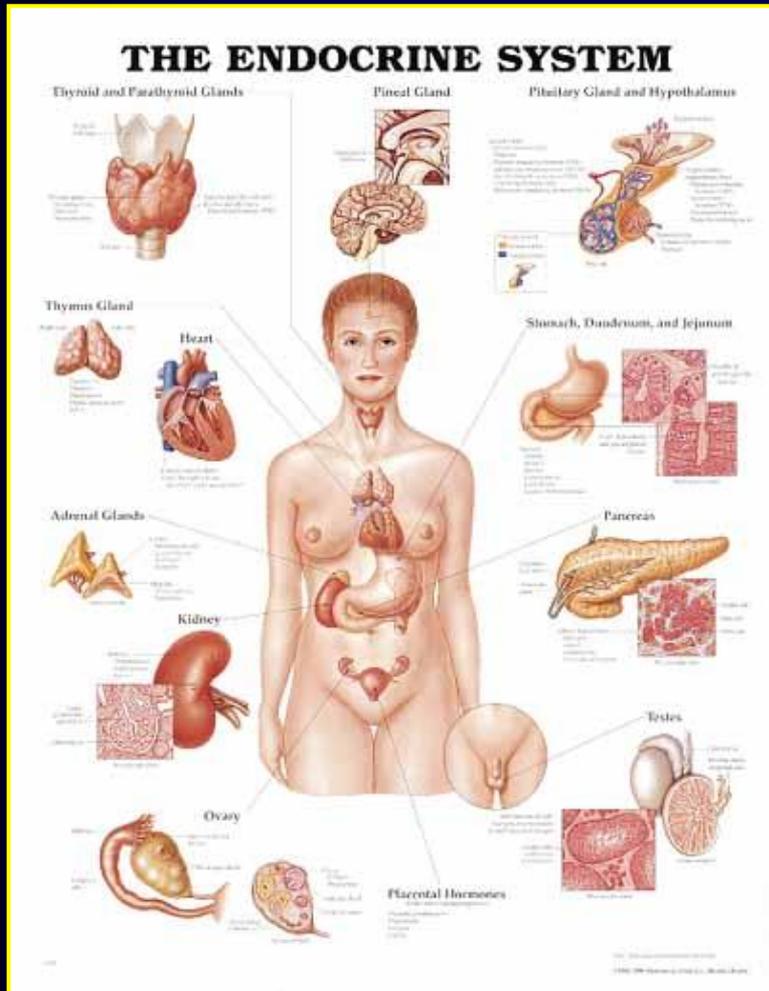
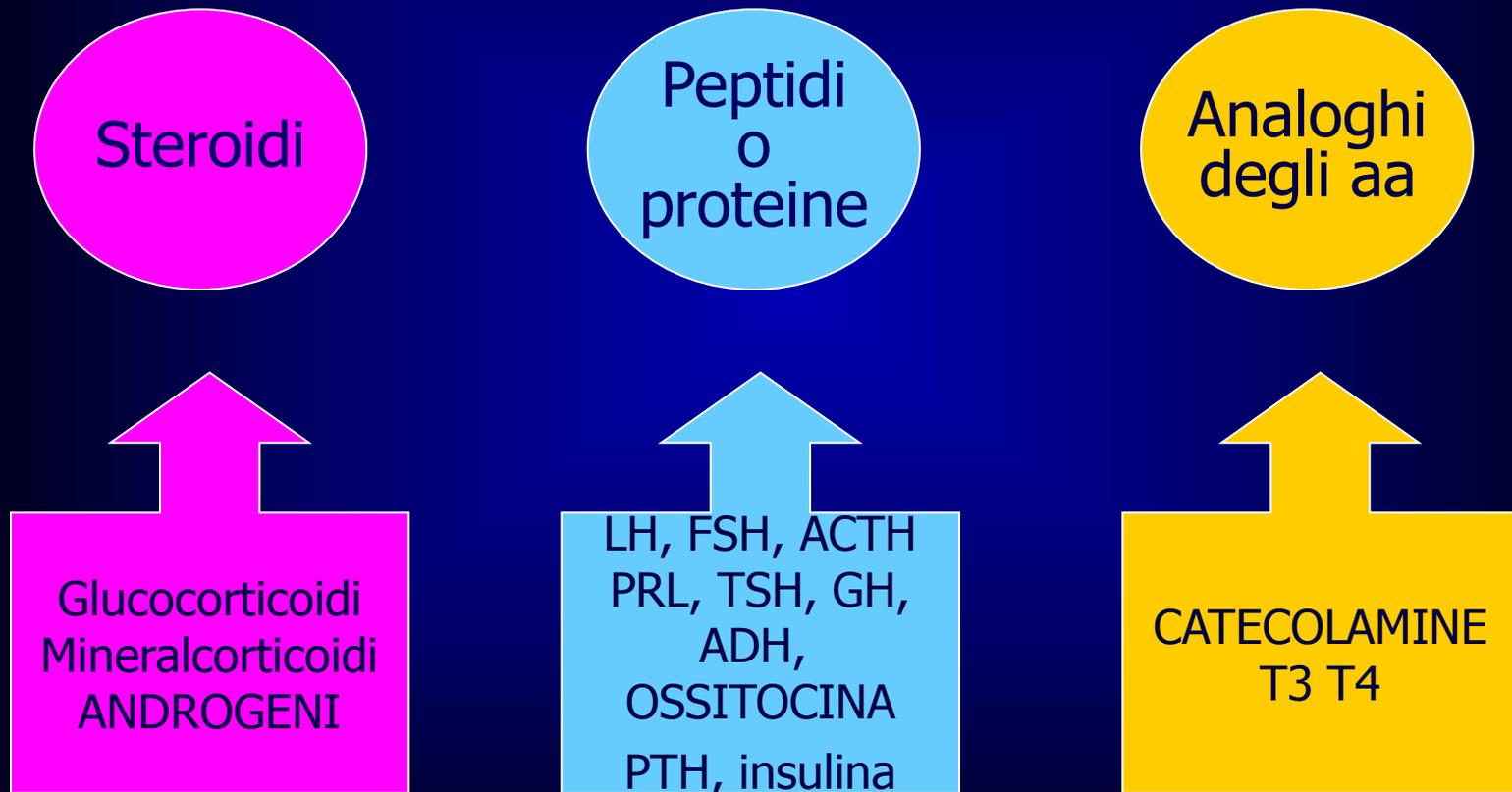


BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

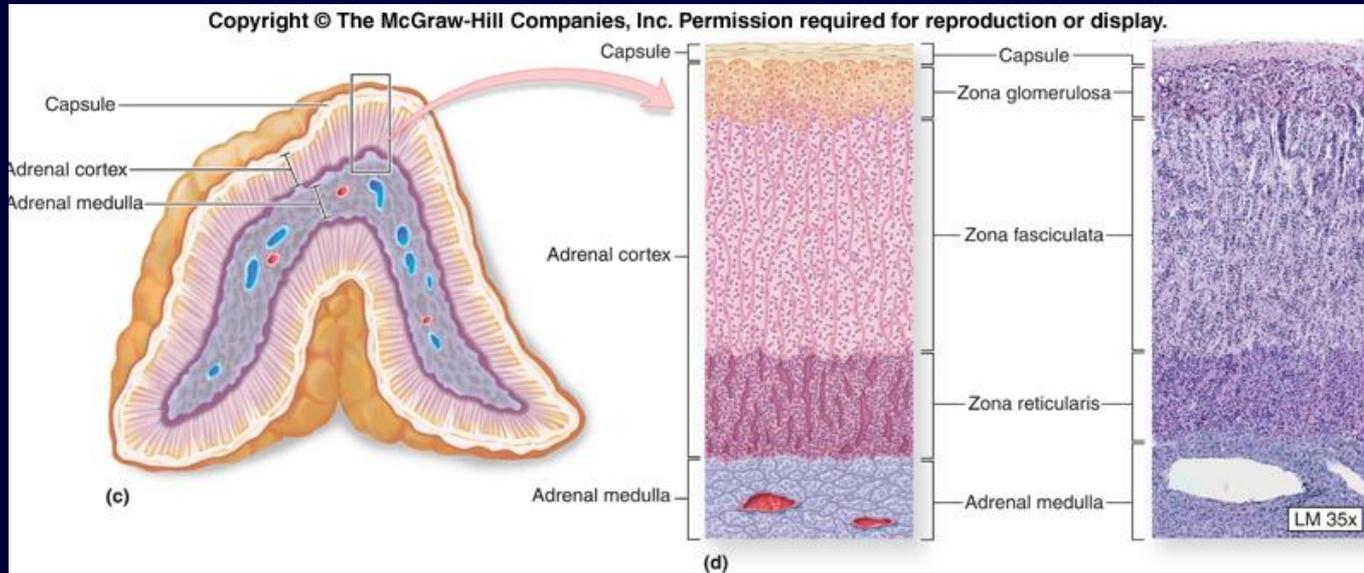


BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

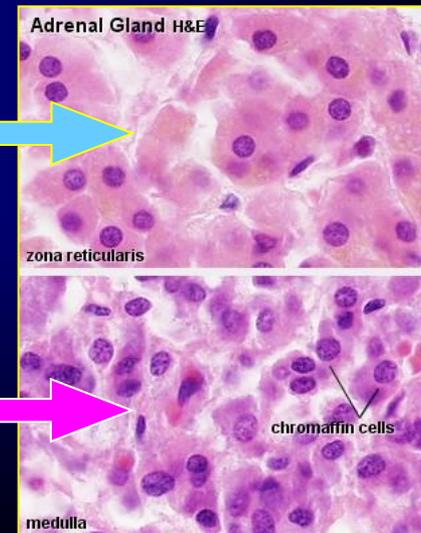


Mineralcorticoidi

Glucocorticoidi

Glucocorticoidi
Androgeni

Catecolamine



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

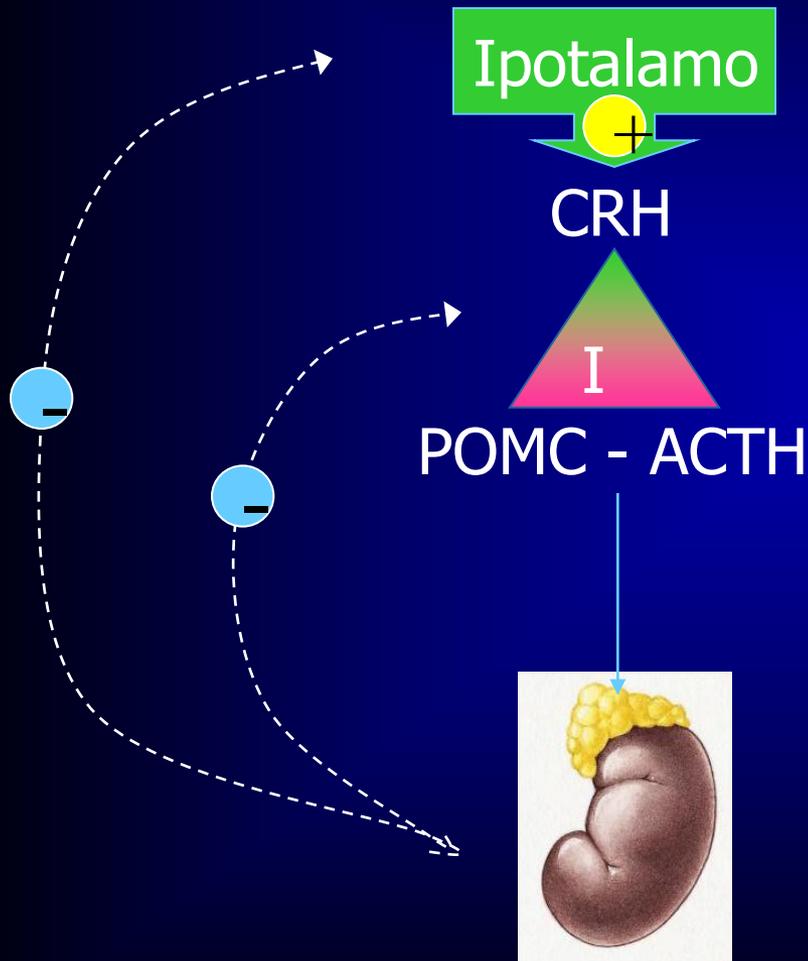
SURRENE

L'ACTH è il principale regolatore della produzione di cortisolo da parte della zona fascicolata mentre svolge un ruolo secondario nella produzione surrenalica di aldosterone e androgeni.

L'ACTH è secreto dalle cellule corticotrope ipofisarie, che costituiscono il 15-20% delle cellule dell'ipofisi anteriore e sono caratteristicamente identificate dalla loro colorazione basofila PAS-positiva.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



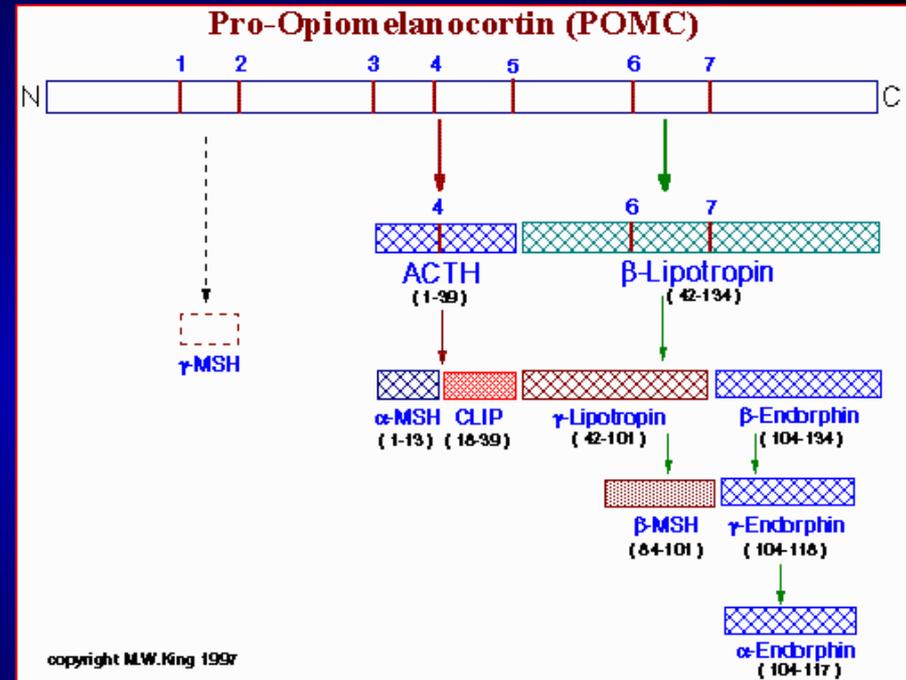
- ✓ L'ACTH deriva da una molecola precursore di 266 aminoacidi, denominata proopiomelanocortina (POMC).
- ✓ La trascrizione della POMC è positivamente regolata dal corticotrophin releasing hormone (CRH) e inibita dai glucocorticoidi.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Gli enzimi Pro-ormone convertasi PC1 e PC2 processano la POMC a livello dei residui basici (lys-lys o lys-arg). Questo comporta la formazione dell'ACTH, il glicopeptide N-terminale, e della beta-lipotropina, cosecreta con l'ACTH dalle cellule corticotrope.

Gli altri peptidi derivanti dal processamento dell'ACTH e della beta-lipotropina, sono presenti in scarse quantità.



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

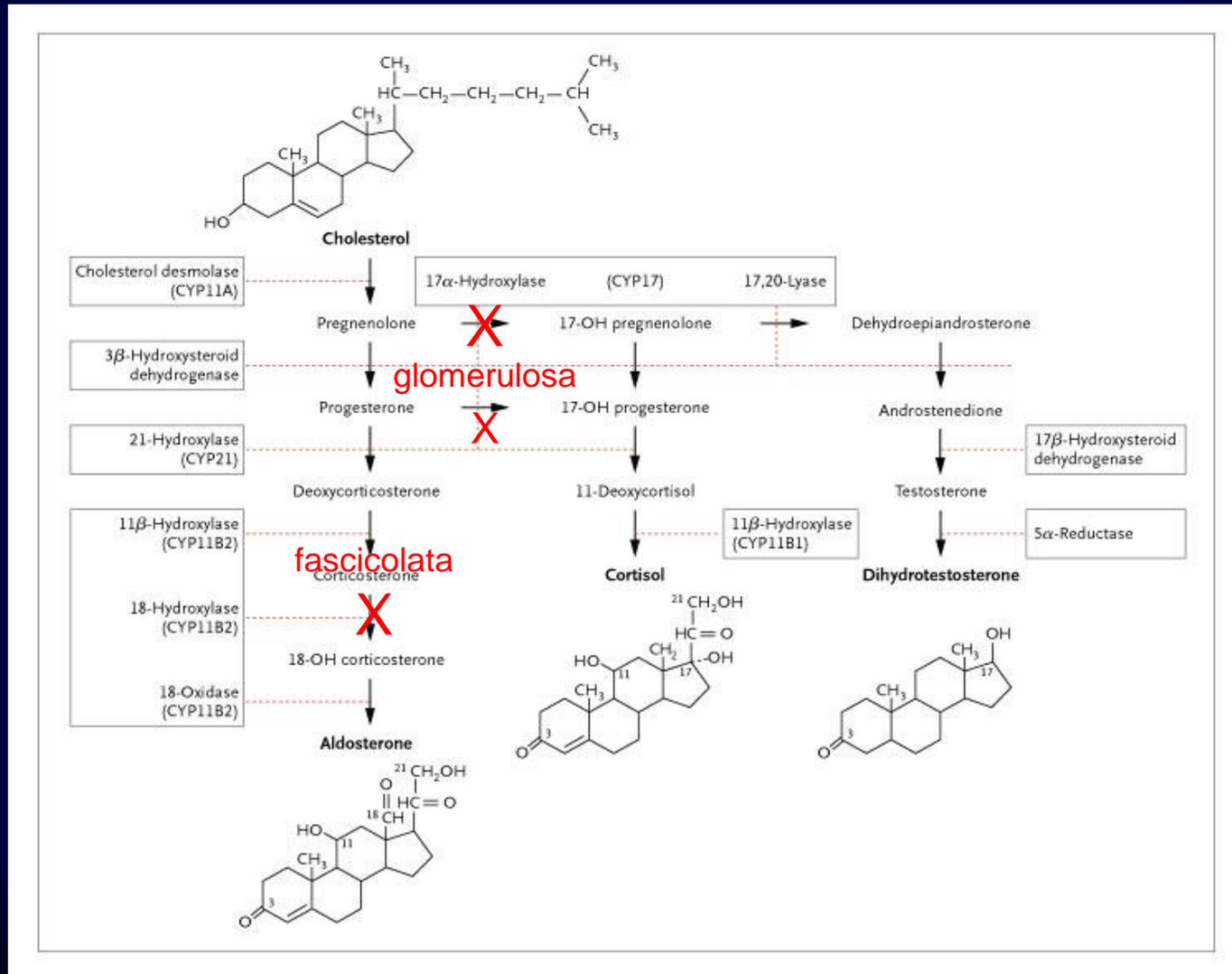
SURRENE

L' ACTH lega i suoi recettori localizzati sulle membrane delle cellule surrenaliche, attivando una Gs-protein che determina un aumento dell'AMPc intracellulare.

L'ACTH stimola il clivaggio della catena laterale del colesterolo, mediante l'enzima P450SSC, e permette la sua conversione a pregnenolone, primo step della produzione di cortisolo, innescando la cascata steroidogenica.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Dosaggi ripetuti dell'ACTH hanno evidenziato che è secreto in maniera pulsatile con una frequenza di 40 picchi \pm 1.5 nelle 24h. La pulsatilità dell'ACTH deriva dalla secrezione pulsatile del CRH e correla temporalmente ed in ampiezza con la secrezione pulsatile del cortisolo.

In parallelo con il cortisolo, i livelli di ACTH presentano un ritmo circadiano, che raggiunge un picco tra le 6.00-9.00 h, declina durante il giorno, sino ad un nadir tra le 23.00h-2.00 h, ricominciando a salire tra le 2.00-3.00 h. Il ritmo circadiano è mediato dal nucleo soprachiasmatico ipotalamico.

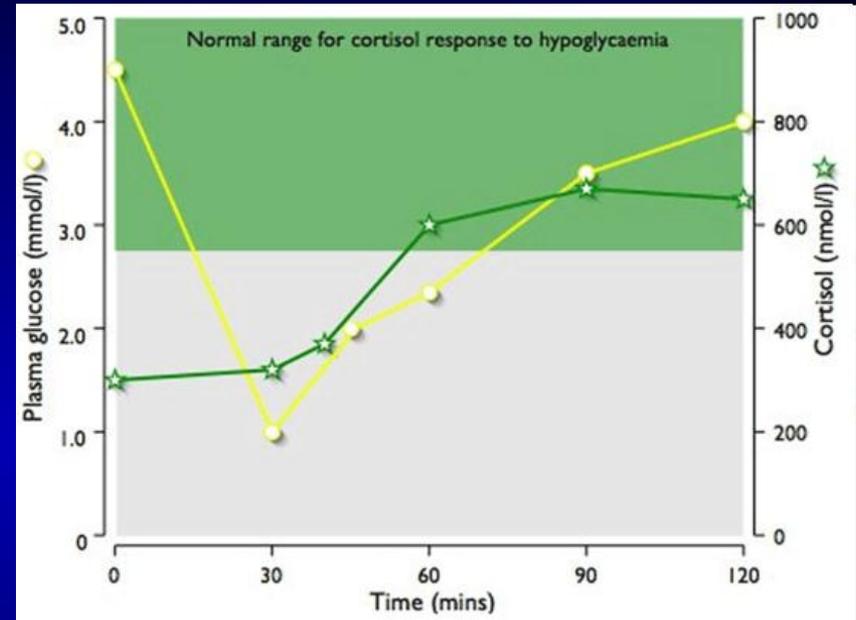


BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Numerosi stress determinano un aumento della secrezione dell'ACTH :

- fisici (traumi, ipossia, ipoglicemia acuta, interventi chirurgici),
- emotivi (dolore, depressione)
- chimici



Il cortisolo circola legato alla globulina legante il cortisolo (CBG) e in minor misura all'albumina. Viene metabolizzato in quasi tutti i tessuti ed in particolare a livello epatico, dove vengono prodotti i suoi metaboliti, escreti con le urine come 17OH-corticosteroidi.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

- ipercortisolemia
- perdita del normale ritmo circadiano della secrezione di cortisolo
- alterazione del feedback dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

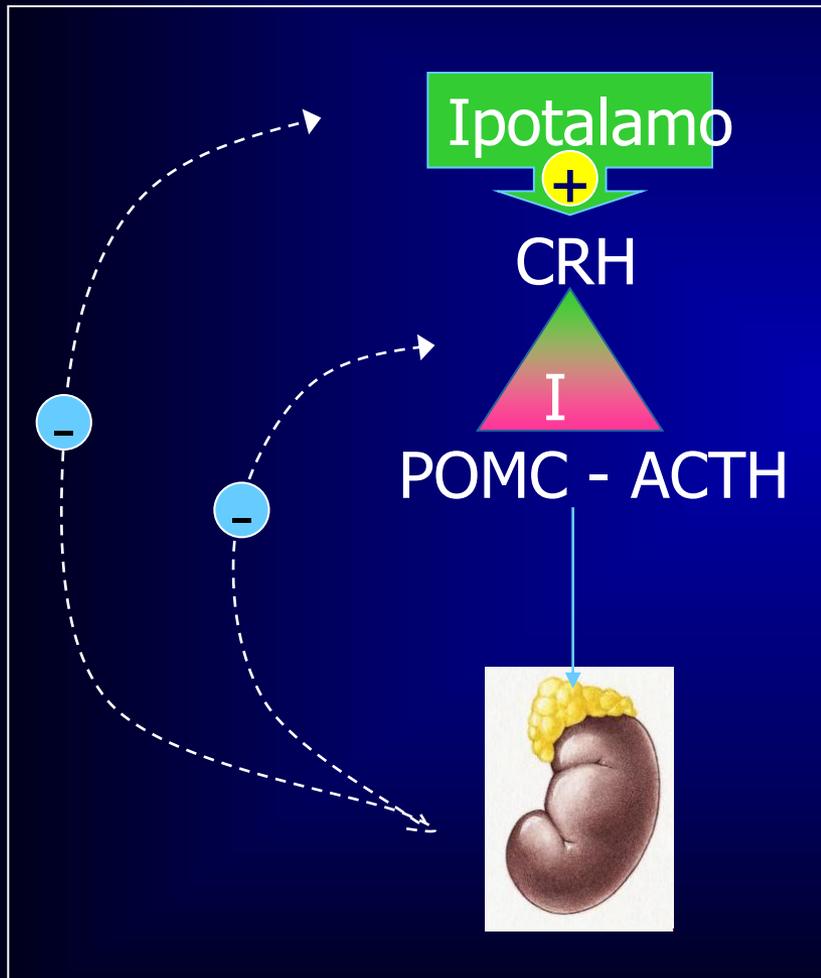
SINDROME DI CUSHING



- Adenoma ipofisario ACTH-secernente
- Secrezione ectopica di ACTH da tumori non endocrini (carcinoma broncogeno, timico o pancreatico)
- Neoplasie surrenaliche primitive (adenoma, carcinoma)
- Iatrogena (uso prolungato di glucocorticoidi o di ACTH)

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



Test al de metazone:

- Cortisolo libero urinario
- Ritmo circadiano ACTH e cortisolo

Test al CRH

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

RITMO CIRCADIANO DELL'ACTH E DEL CORTISOLO

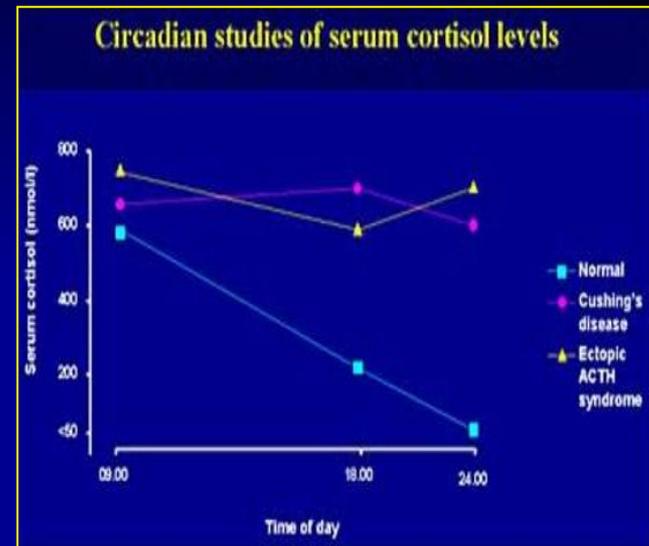
La misurazione a mezzanotte del cortisolo plasmatico rappresenta il metodo più affidabile per valutare la perdita del ritmo circadiano. Un valore di cortisolo $< 1.7 \mu\text{g/dL}$ esclude la diagnosi di sindrome di Cushing.

La misurazione del cortisolo salivare riflette accuratamente la concentrazione plasmatica del cortisolo libero.

CORTISOLO LIBERO URINARIO DELLE 24H

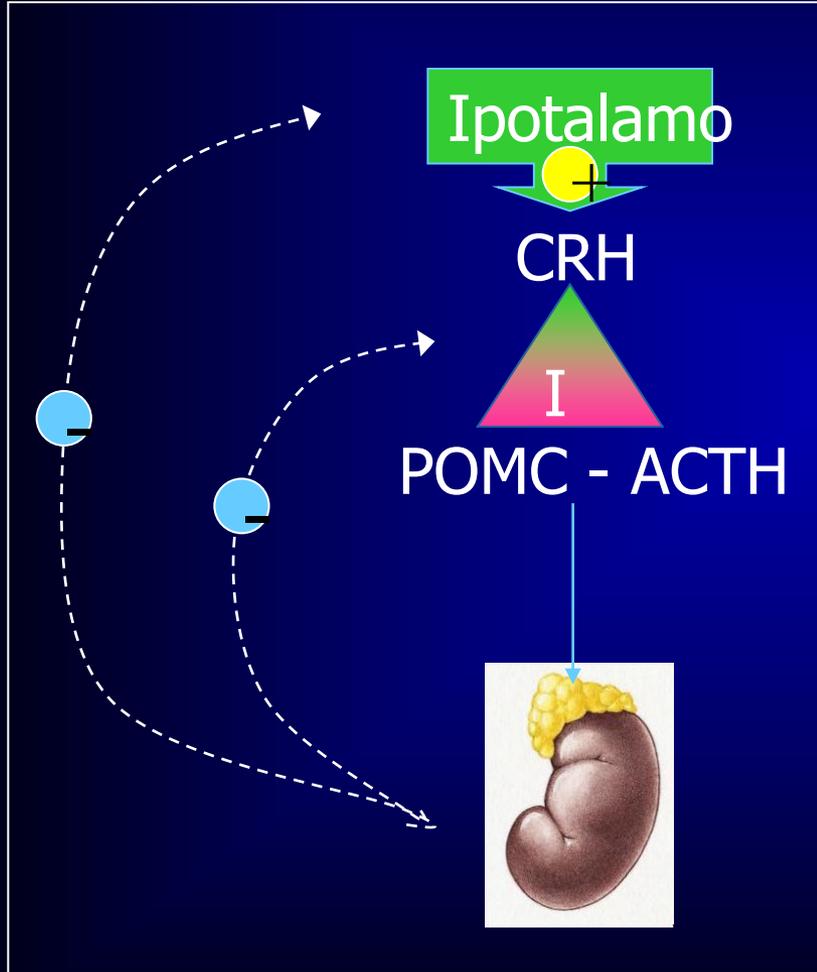
In condizioni normali, circa il 10% del cortisolo plasmatico è libero e fisiologicamente attivo. Il cortisolo libero viene filtrato dal rene e la maggior parte riassorbito dai tubuli: la quota rimanente viene escreta imm modificata. La raccolta delle urine delle 24h rappresenta pertanto un dosaggio integrato alla determinazione del cortisolo sierico, non soggetto alle modificazioni circadiane.

Il dosaggio del cortisolo libero urinario ha una sensibilità del 95% per la diagnosi di ipercortisolismo.



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



Test al desametazone:

- 1 mg
- Basse dosi
- Alte dosi

Test al CRH

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

TEST DI SOPPRESSIONE NOTTURNA AL DESAMETASONE

Il Desametasone è un glucocorticoide sintetico 30 volte più potente del cortisolo, con una durata di azione molto più lunga. Non cross-reagisce con la maggior parte dei dosaggi del cortisolo.

Il test notturno prevede il dosaggio del cortisolo alle 09.00 del mattino dopo la somministrazione di 1 mg di desametasone a mezzanotte. La cortisolemia deve essere inferiore a 1.7 µg/dL.

TEST DI SOPPRESSIONE AL DESAMETASONE A BASSE DOSI

Il test di soppressione a basse dosi di desametasone è utilizzato per differenziare i tumori surrenalici cortisolo-secernenti dalla malattia di Cushing (adenomi ipofisari ACTH secernenti).

La specificità è maggiore per il test di soppressione a basse dosi (95%-100%) rispetto al test overnight (88%).

Il dosaggio dell'ACTH risulterà complementare all'esecuzione di entrambi i test.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

TEST DI SOPPRESSIONE AL DESAMETASONE AD ALTE DOSI

Il test ad alte dosi permette di differenziare la sindrome di Cushing ACTH-dipendente dalla ipersecrezione di ACTH di origine ectopica.

E' basato sull'ipotesi che la maggior parte dei tumori ipofisari ACTH-secernenti mantengono una responsività al feedback negativo dei glucocorticoidi, che viene persa nei tumori ectopici.



TEST AL CRH

Il test al CRH per la diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente, è basata sulla premessa che gli adenomi ipofisari mantengono la responsività al CRH, mentre i tumori ectopici, non avendo recettori per il CRH, non rispondono alla sua somministrazione.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

GLUCOCORTICOIDI

- *Insufficienza surrenalica primitiva*
 - Distruzione anatomica della ghiandola (cronica o acuta)
 - ☞ Atrofia idiopatica autoimmune
 - ☞ Rimozione chirurgica
 - ☞ Infezione (TBC, micosi, virali)
 - ☞ Emorragia
 - ☞ Invasione metastaticamalattia di Addison)
- *Incapacità metabolica a produrre l'ormone*
 - Iperplasia surrenalica congenita
 - Inibitori degli enzimi
 - Agenti citotossici
- *Insufficienza surrenalica secondaria*
 - Ipopituitarismo
 - Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi
 - ☞ Steroidi esogeni o endogeni di origine tumorale

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

GLUCOCORTICOIDI

TEST ALL'ACTH

Indicazioni: *diagnosi di insufficienza surrenalica.*

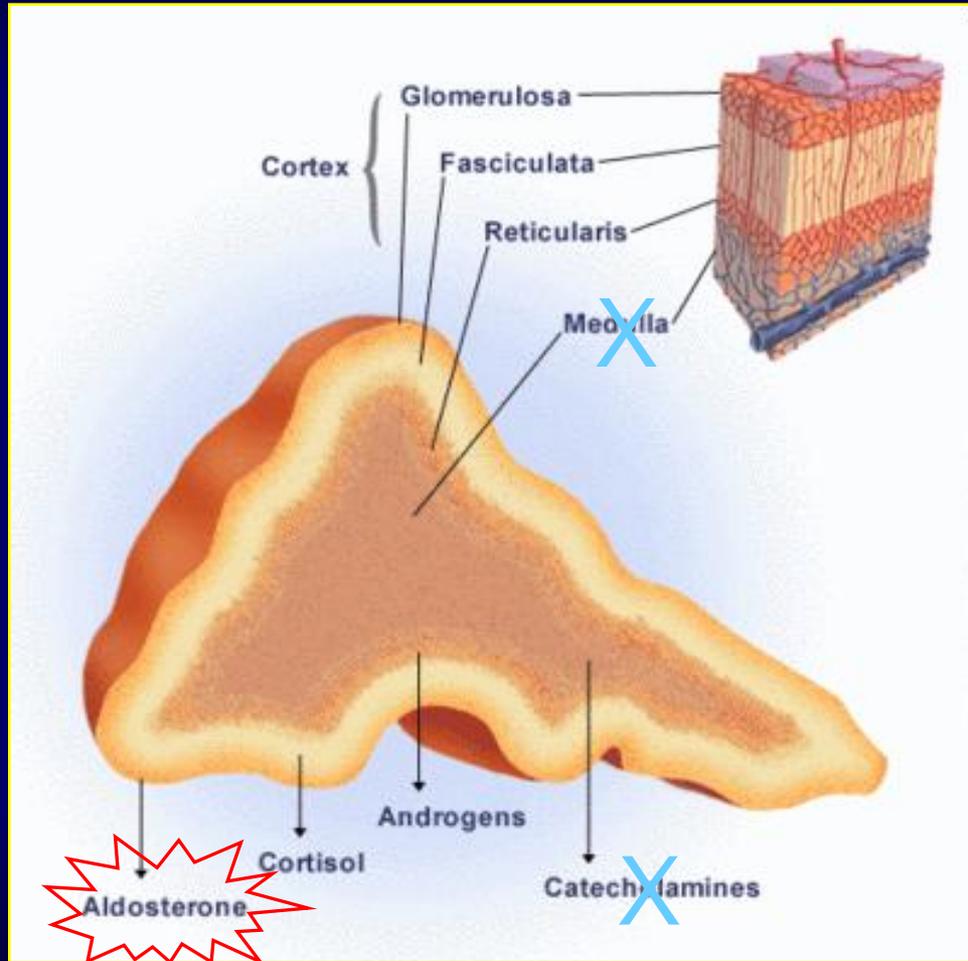
Procedura: digiuno. Cortisolo basale.
ACTH 250 μg ev in bolo.
Cortisolo ai tempi 30' e 60'

Effetti collaterali: allergia (rara).

Interpretazione: cortisolo $> 20 \mu\text{g/dl}$

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

L'aldosterone è il principale mineralcorticoide prodotto dal surrene. La sua produzione giornaliera dipende dalla quantità di sodio assunto con la dieta e la secrezione è sotto il controllo del potassio e della renina.

Non presenta un ritmo circadiano ma il suo principale stimolo è la posizione ortostatica.

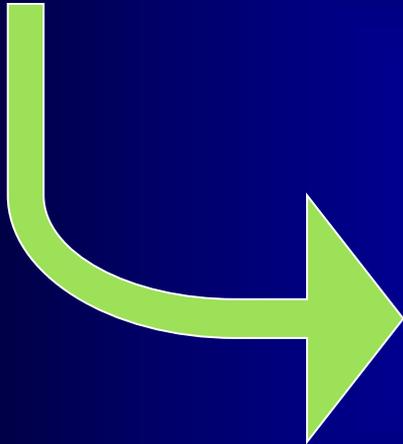
L'aldosterone circola legato in piccola parte con l'albumina e viene escreto con le urine dopo coniugazione a livello epatico.

L'aldosterone: stimola il riassorbimento renale di Na
aumenta l'escrezione urinaria di ioni H^+ e K

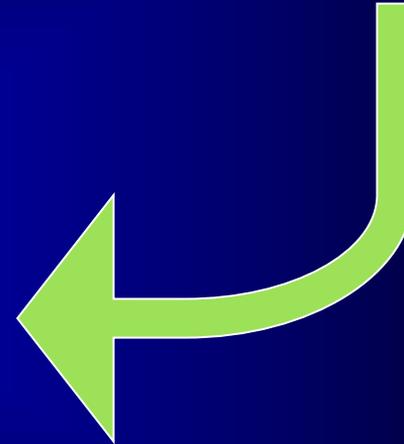
BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Aldosterone



Renina



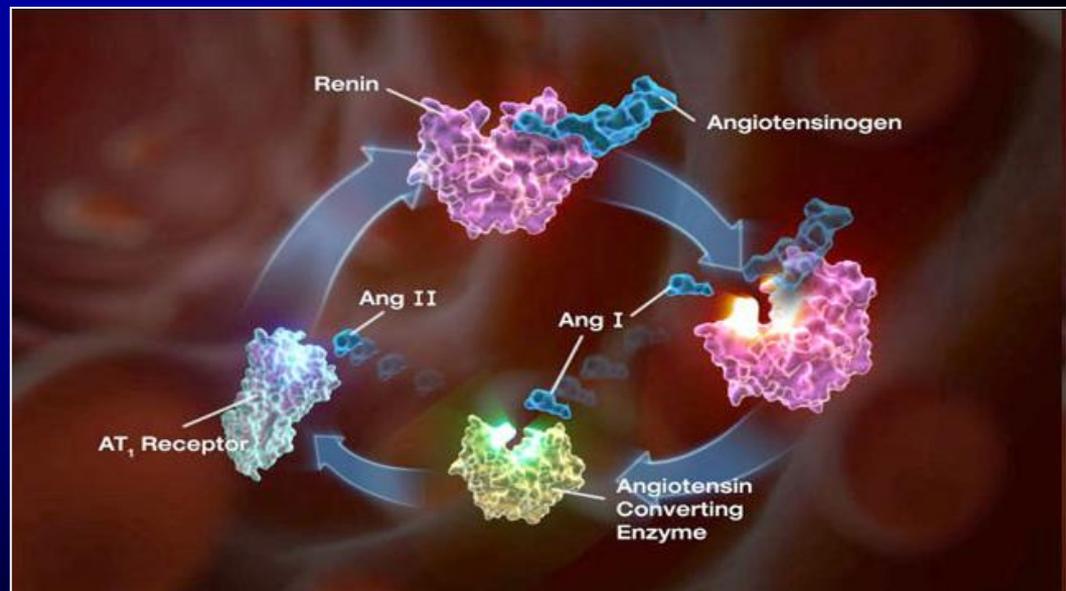
BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

La Renina è un enzima proteolitico presente nel siero e nel plasma di tutti i mammiferi.

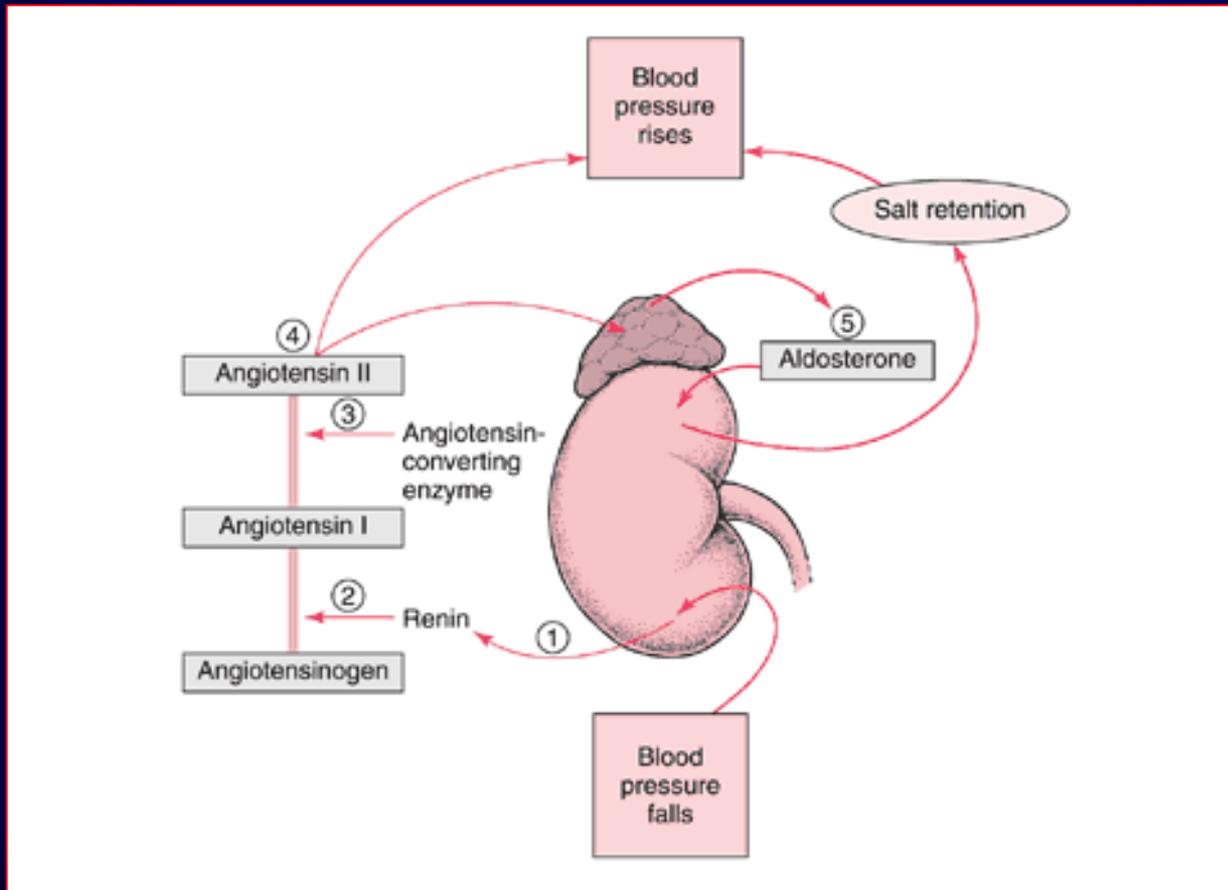
Ha un solo substrato: l'Angiotensinogeno.

In condizioni fisiologiche, la Renina degrada rapidamente l'Angiotensinogeno a Angiotensina I, tagliando i 10 aa terminali dalla molecola composta da 452 aa



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

ATTIVITA' RENINICA PLASMATICA (PRA)

Consiste nella trasformazione enzimatica del substrato della renina, l'angiotensinogeno, in angiotensina I, seguito dal dosaggio radioimmunologico delle quantità di angiotensina I sviluppate. A tale scopo vengono allestite due serie di provette contenenti:

- il campione di plasma ignoto,
- un inibitore del successivo passaggio enzimatico ad angiotensina II
- un tampone a pH acido.

Una provetta viene posta a 37°C per un tempo definito (generalmente 1 ora) in modo da facilitare *in vitro* la reazione enzimatica, l'altra provetta viene posta a 4°C, per lo stesso tempo, in modo di bloccare la stessa reazione enzimatica. Successivamente viene effettuato il dosaggio immunometrico dell'angiotensina I prodotta nelle due provette.

La differenza tra l'angiotensina I prodotta nella provetta a 37°C e quella a 4°C dà la misura dell'attività reninica plasmatica espressa in ng/mL/h.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

VALORI DI RIFERIMENTO

Attività reninica plasmatica (PRA)

- a riposo: 0,2 – 2,8 ng/ml/h
- dopo moto: 1,5 – 5,7 ng/ml/h

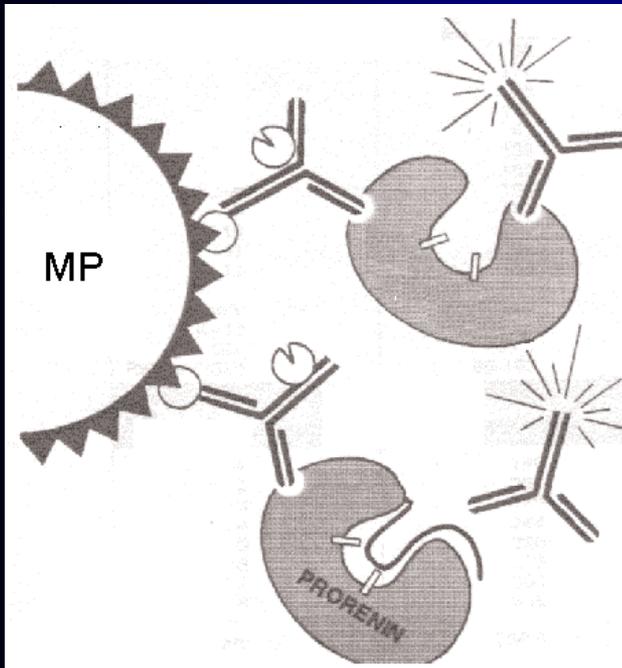
Aldosterone

- a riposo: 10 – 160 pg/ml
- dopo moto: 35 – 300 pg/ml
- urinario: 2,8 – 30 pg/24 h

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

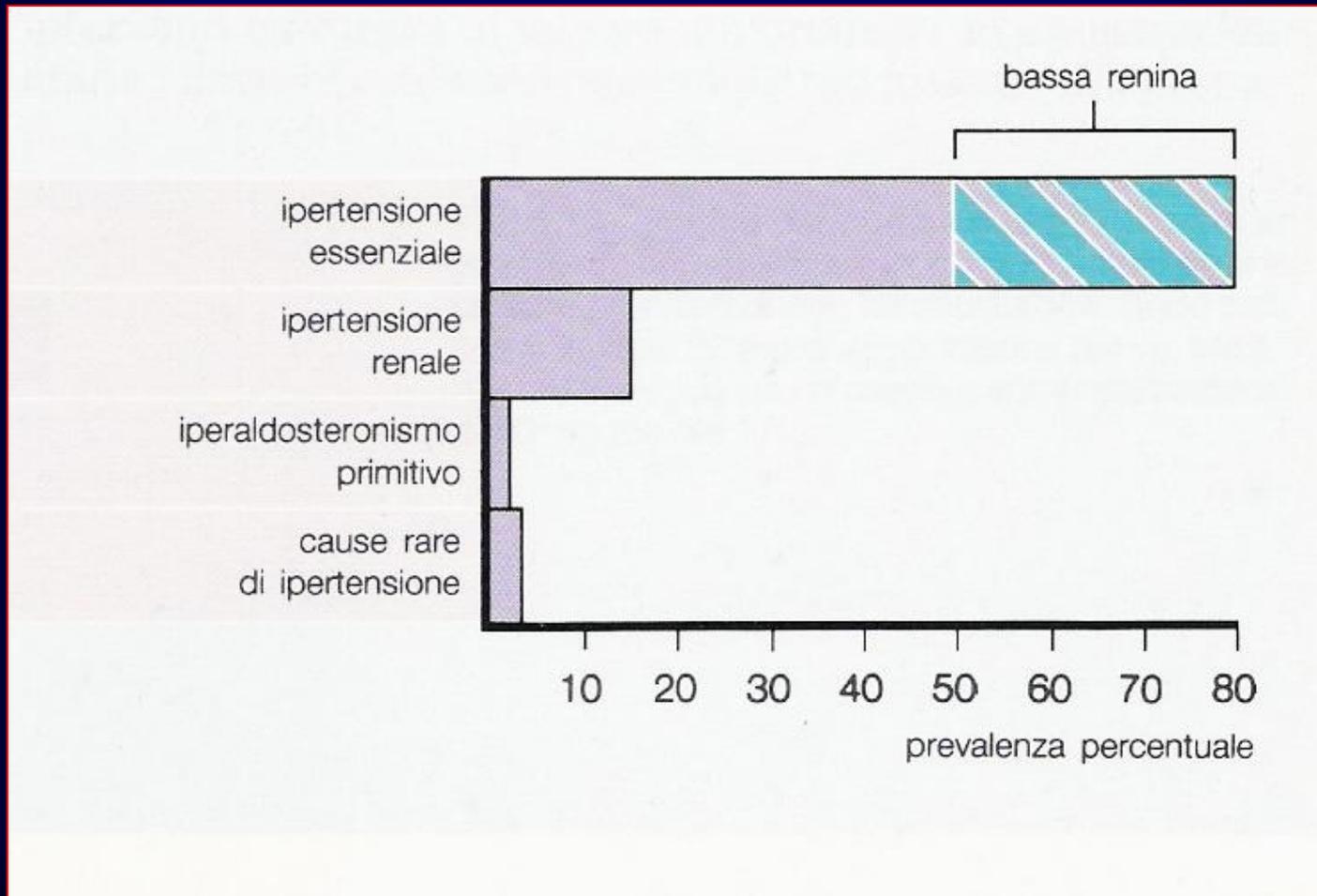
RENINA DIRETTA



I metodi per il dosaggio della renina diretta utilizzano anticorpi (mono o policlonali) diretti specificamente verso determinati epitopi della molecola non esposti quando il pro-segmento è in posizione corretta, eliminando la possibilità di cross-reazione con la pro-renina.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Conditions with low renin concentrations

Mineralocorticoid Excess

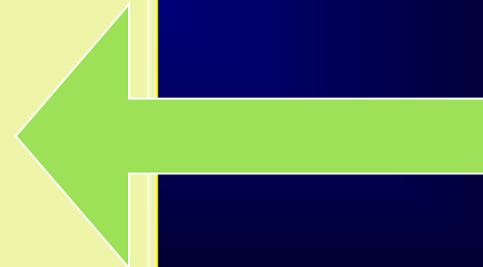
- Primary aldosteronism
- Cushing's syndrome
- Glucocorticoid/cortisol resistance
- Apparent mineralocorticoid excess syndrome
- Licorice or carbenoxolone in excess
- Congenital adrenal hyperplasia (11- and 17-hydroxylase deficiencies)
- 11-Deoxycorticosterone (DOC), 18-hydroxy-DOC excess

Salt retention (Gordon's and Liddle's syndrome)

Salt loading (oral or intravenous)

Rare conditions leading to low renin levels

- Increasing age
- Low renin essential hypertension
- Hyporeninemic hypoaldosteronism
- Androgen therapy
- Hyperkalemia
- Therapy with beta-adrenergic blockers
- Catecholamine deficiency
- Autonomic dysfunction
- Decrease of renal tissue or being anephric



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

Cause secondarie di ipertensione

ipertensione renale

renovascolare

malattia renale parenchimatosa

reninismo primario

iperaldosteronismo primitivo

adenoma surrenalico unilaterale

iperplasia bilaterale della zona glomerulare

cause rare di ipertensione

feocromocitoma

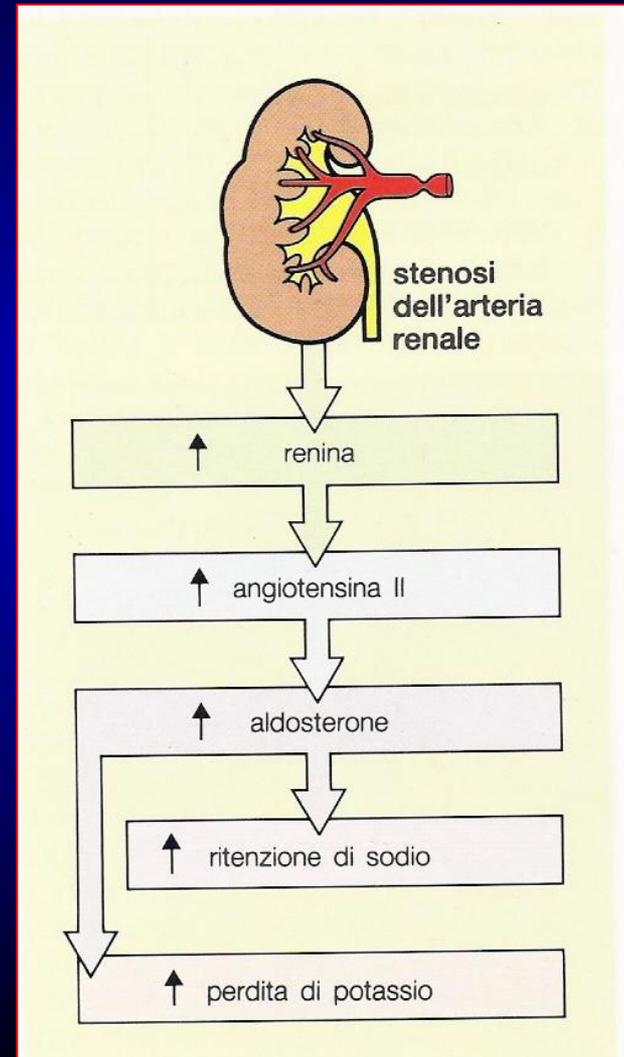
sindrome di Cushing

coartazione aortica

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELL'IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO



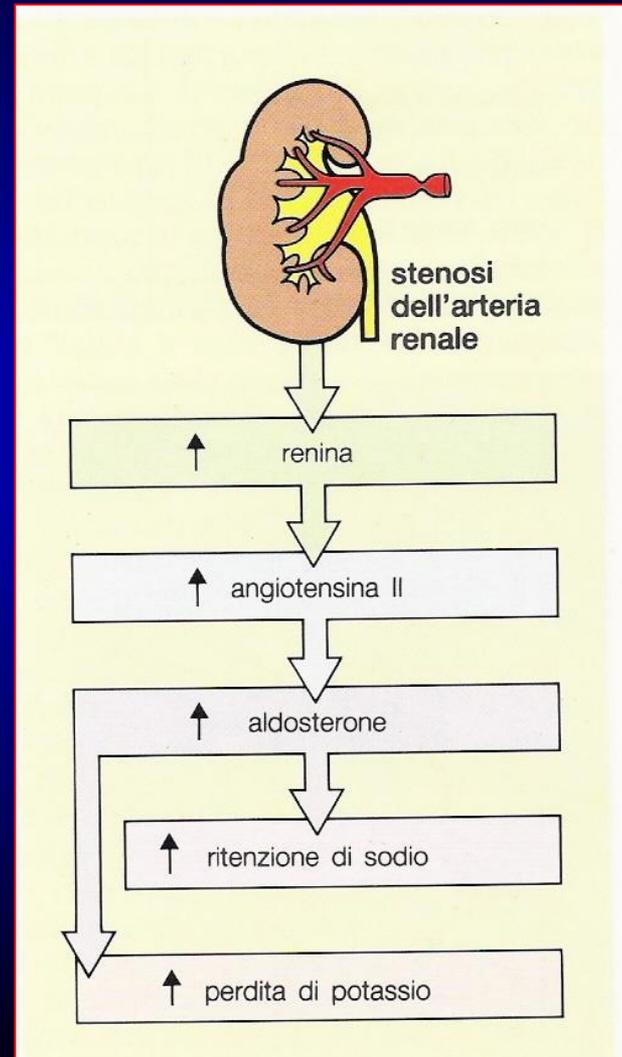
BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

Attività reninica ELEVATA

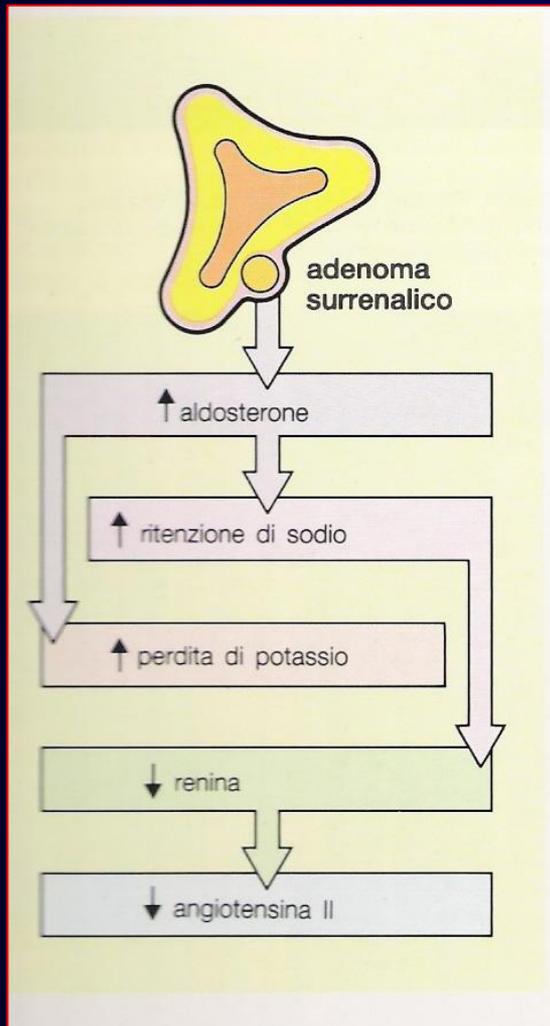
Aldosterone plasmatico ELEVATO

Aldosterone urinario ELEVATO



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



MECCANISMI
FISIOPATOLOGICI
DELL'IPERALDOSTERONISMO
PRIMARIO (sindrome di Conn)

Attività reninica **SOPPRESSA**

Aldosterone plasmatico **ELEVATO**

Aldosterone urinario **ELEVATO**

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Eziopatogenesi

- Adenoma surrenalico aldosterone secernente (70%)
- Iperplasia surrenalica bilaterale (26%)
- Carcinoma surrenalico aldosterone secernente (3%)
- Iperaldosteronismo sopprimibile con Glucocorticoidi (1%), carattere familiare trasmesso come carattere autosomico dominante

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

➤ IPOPOTASSIEMIA

L'ipopotassiemia in un paziente iperteso fa di solito sospettare un iperaldosteronismo primario, ma può mancare fino al 50% dei casi.

L'ipopotassiemia inoltre può non essere evidenziata se i campioni di sangue non vengono prelevati in modo adeguato. E' essenziale eseguire il prelievo senza provocare stasi venosa e il plasma deve essere rapidamente separato dagli eritrociti

➤ IPERNATRIEMIA

Poco frequente, legata alla ritenzione di sodio

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

CRITERI DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DI IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

- bassa PRA
- elevato Aldosterone
- aumentato rapporto Aldo/PRA
- mancata soppressione dell'Aldosterone dopo carico salino

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

RAPPORTO ALDOSTERONE /PRA

- rapporto ≥ 500 e aldosterone plasmatico ≥ 150 pg/ml:
elevata probabilità di iperaldosteronismo primitivo
- rapporto ≥ 500 e aldosterone plasmatico > 90 e < 150 pg/ml:
media probabilità di iperaldosteronismo primitivo
- rapporto ≥ 500 e aldosterone plasmatico < 90 pg/ml:
bassa probabilità di iperaldosteronismo primitivo

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MINERALCORTICOIDI

TEST DI SOPPRESSIONE CON CARICO SALINO

Si infondono 2 litri di soluzione NaCl 0,9% in 4 h (500 cc/h) e si determina l'aldosterone basale e al termine dell'infusione

Nell'iperaldosteronismo primario i livelli di Aldosterone non scendono al di sotto di 50 pg/ml

adenoma: Aldosterone > 100 pg/ml

iperplasia: Aldosterone >50 e < 100 pg/ml

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

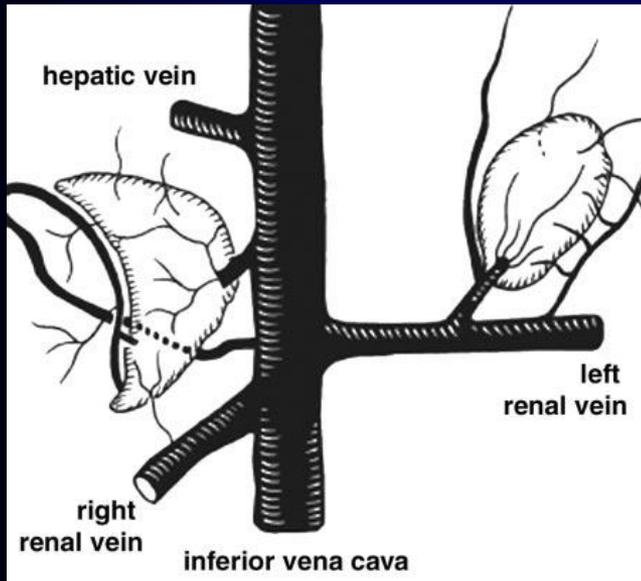
MINERALCORTICOIDI

Possibili interferenze dietetiche e farmacologiche
con il rapporto aldosterone/PRA

Dieta	Interferenze
- iposodica	probabili falsi negativi
- eccesso di sale	possibili falsi positivi
Farmaci	
- β -bloccanti	Diminuisce PRA (falsi positivi)
- calcio-antagonisti	Aumenta PRA o nessun effetto
- ACE-inibitori	Aumenta PRA (falsi negativi)
- sartanici	Aumenta PRA (falsi negativi)
- antialdosteronici	molto probabili falsi negativi
- diuretici	Aumenta PRA (falsi negativi)
- α -bloccanti	non effetti
- vasodilatatori	non effetti

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



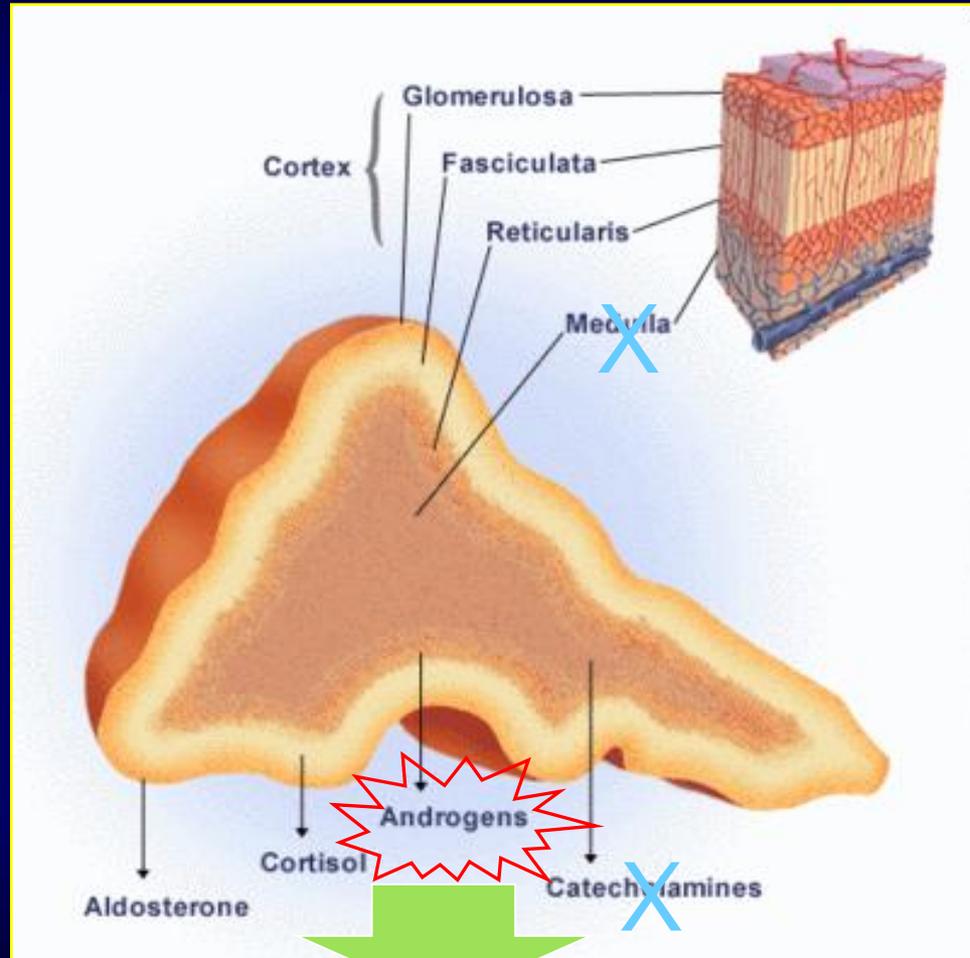
GOLD STANDARD:

Cateterismo venoso vena surrenalica
per
rapporto aldosterone/cortisolo

Il cateterismo della vena surrenalica viene eseguito per determinare se l'iperaldosteronismo è di origine unilaterale o bilaterale, indipendentemente dalla apparenza radiografica macroscopica.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



DHEA, DHEA-S,
 Δ 4-Androstenedione

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

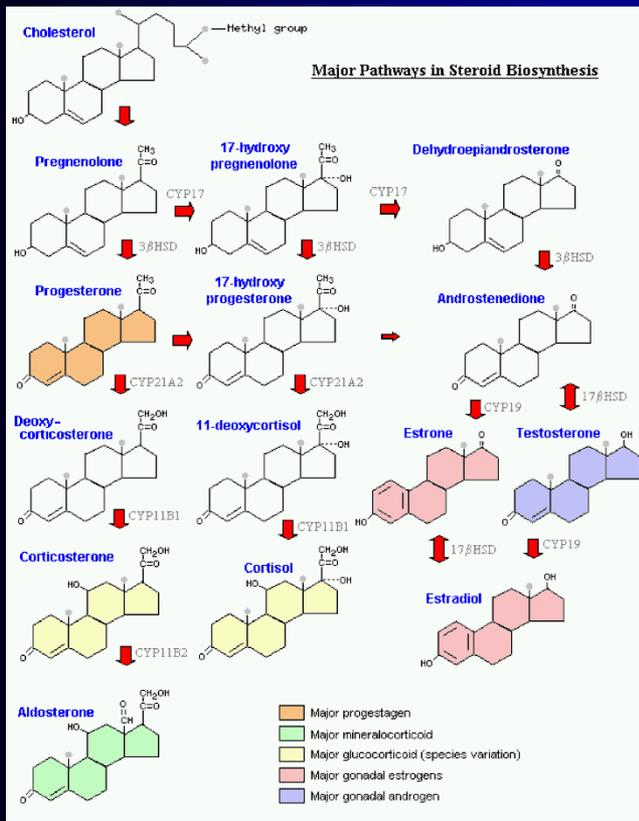
SURRENE

- La produzione degli androgeni surrenalici è stimolata dall'ACTH.
- Il DHEA, il DHEA solfato (DHEAS) e il Δ 4-Androstenedione (Δ 4-A) hanno una bassa attività androgenica, ma sono convertiti nei tessuti periferici in Testosterone e DHT.
- Nell'uomo adulto, meno del 5% della produzione totale di testosterone deriva dalla conversione del Δ 4-A surrenalico.
- Nella donna adulta, il Δ 4-A di origine surrenalica e derivato dalla conversione periferica del DHEA, contribuiscono sostanzialmente alla produzione e agli effetti dell'azione androgenica.
- Circa il 90% del DHEA, DHEA-S, e Δ 4-A sono legati all'albumina ed il 3% alla sex hormone-binding globulin (SHBG).

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Una secrezione eccessiva di androgeni si verifica come conseguenza di alcuni difetti enzimatici congeniti o in presenza di tumori surrenalici.



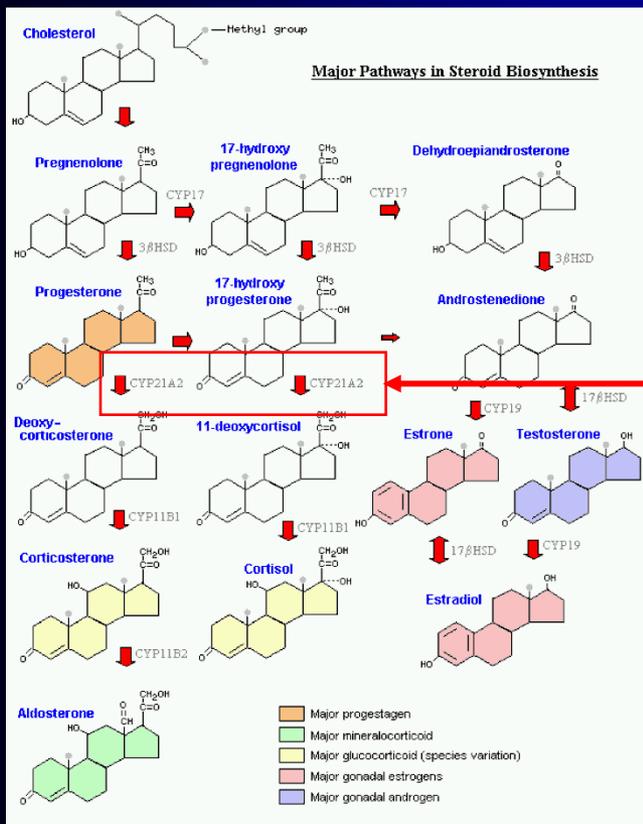
SINDROME ADRENO-GENITALE

La sindrome adreno-genitale, o iperplasia surrenalica congenita, è un gruppo di malattie metaboliche con trasmissione autosomica recessiva, caratterizzate da un difetto della funzione enzimatica a qualsiasi livello della cascata steroidogenica surrenalica, che conduce alla sintesi degli ormoni steroidei surrenalici.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

Una secrezione eccessiva di androgeni si verifica come conseguenza di alcuni difetti enzimatici congeniti o in presenza di tumori surrenalici.



SINDROME ADRENO-GENITALE

DEFICIT DELLA 21α-IDROSSILASI

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

A seconda della gravità del deficit enzimatico, la sindrome può manifestarsi come forma Classica, più grave, o Non Classica.

CLASSICA (Esordio neonatale)

- Perdita di sali (Salt wasting, SW): deficit enzimatico totale, con conseguente ridotta sintesi di cortisolo e aldosterone. Insufficienza surrenalica e genitali ambigui alla nascita nelle bambine.
- Virilizzante semplice (Simple virilizing, SV): sintomi da ipocortisolismo e iperandrogenismo. Genitali ambigui alla nascita nelle bambine.

NON CLASSICA

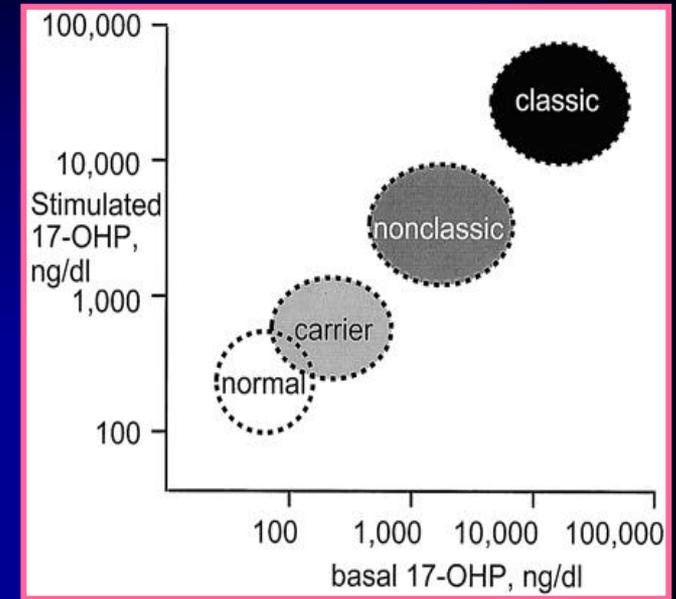
- Late-onset: iperandrogenismo, che si manifesta in genere come pubarca precoce e età ossea avanzata.
- Criptica: asintomatica

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE

DIAGNOSI:

Dosaggio ormonale di 17OH-Progesterone a 0' e 60' dalla somministrazione di ACTH

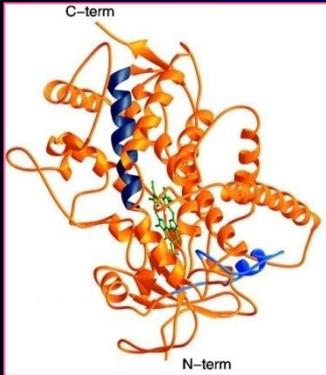


TERAPIA

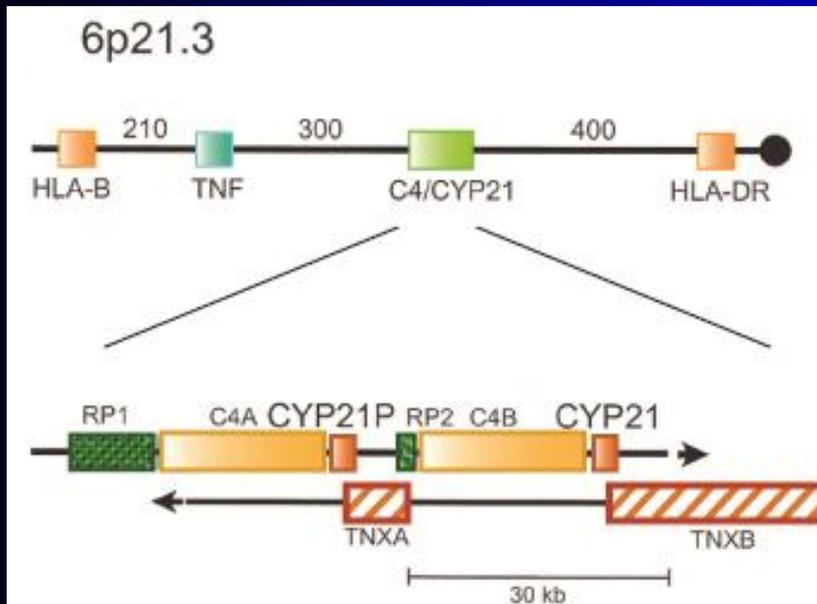
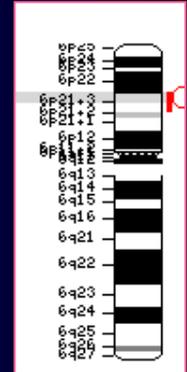
- Somministrazione di glucocorticoidi → Diminuzione dei livelli plasmatici degli androgeni surrenalici
- fluidrocortisone → Controllo della perdita di sali
- desametasone → Gravidanze a rischio per la nascita di bambini affetti

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

SURRENE



La 21 α -idrossilasi (21OH) è un enzima microsomiale appartenente alla famiglia dei citocromi P450



Il gene che codifica per la 21OH (CYP21A2) è localizzato nel complesso maggiore di istocompatibilità HLA sul cromosoma 6 (6p21.3), in tandem con uno pseudogene funzionalmente inattivo (CYP21A1), adiacenti e alternati ai geni C4B e C4A, codificanti il quarto componente del complemento

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

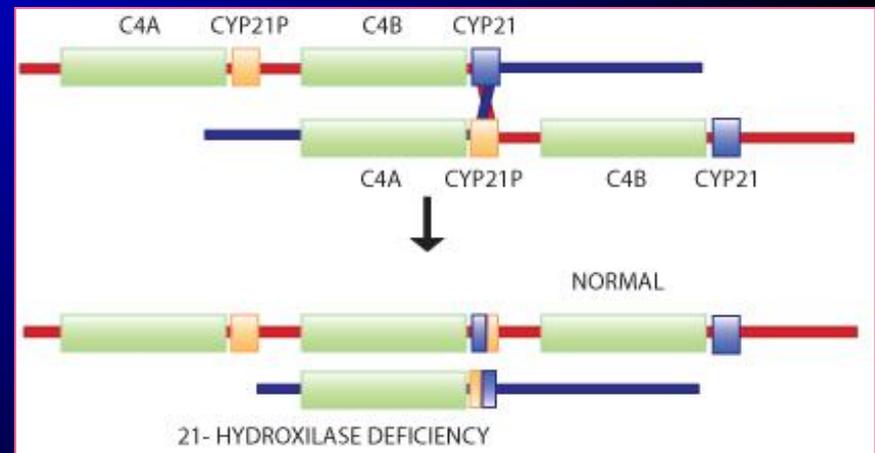
SURRENE

Da un crossing-over ineguale durante la meiosi può generarsi un alterato allineamento dei cromatidi, che comporta ampie delezioni di DNA.

Circa il 20-30% delle mutazioni del gene CYP21A2 sono causate da delezioni di un segmento di DNA di 30 kb, che comprende la regione 3' terminale dello pseudogene CYP21P, tutto il C4B, ed i primi 5 o 7 esoni del gene CYP21A2.

Rimane pertanto una forma chimerica non funzionante del gene.

Il 95% delle mutazioni puntiformi note responsabili della sindrome adrenogenitale da deficit della 21OH derivano dal trasferimento di microsequenze dallo pseudogene inattivo CYP21A1P al gene.



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

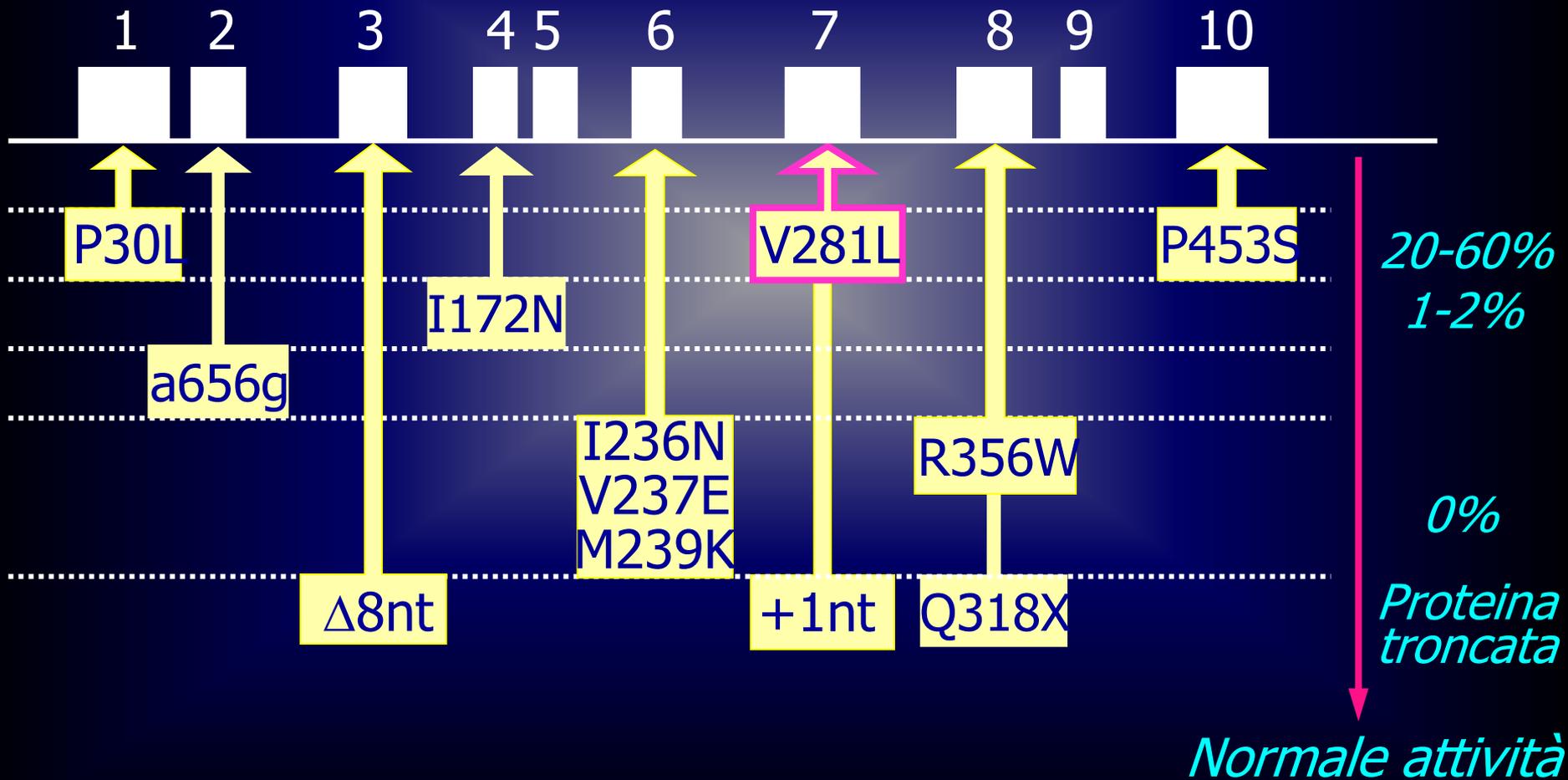
SURRENE

Le mutazioni del gene CYP21A2 possono essere suddivise in 3 categorie:

- ⇒ Delezioni o mutazioni nonsense che aboliscono completamente l'azione dell'enzima: sono in genere associate alla *forma classica di SAG, con perdita di sali*.
- ⇒ Mutazioni puntiformi o piccole delezioni-conversioni che comportano una persistenza dell'attività enzimatica dell' 1-2%, generalmente associate alla *forma classica di SAG, con semplice virilizzazione*.
- ⇒ Mutazioni puntiformi che riducono l'attività enzimatica al 20-60% del normale, spesso associate alla *forma nonclassica di SAG*.

DEFICIT DI 21 α -IDROSSILASI

Mutazioni puntiformi più frequenti



DEFICIT DI 21 α -IDROSSILASI

Correlazione genotipo-fenotipo

La possibilità di poter correlare un determinato genotipo ad un fenotipo clinico permette di scegliere l'intervento terapeutico migliore da seguire e fa della diagnosi molecolare uno strumento molto utile nello screening prenatale e neonatale.

In genere però i pazienti risultano essere eterozigoti composti per diverse mutazioni e quindi il fatto che la sindrome adrenogenitale sia una malattia autosomica recessiva porta alla conclusione che per determinare la gravità della malattia si deve considerare l'attività del minor allele gravemente affetto tra i due.

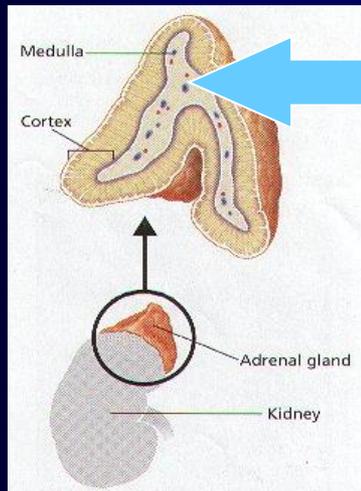
Oltre all'attività enzimatica, numerosi fattori genetici e/o ambientali possono influenzare il fenotipo e il rapporto tra genotipo e fenotipo

A black silhouette of a person standing with their right arm raised, pointing upwards. Above their hand is a glowing yellow lightbulb with several short lines radiating from it, symbolizing an idea or discovery. The background is a dark blue gradient.

LA DIAGNOSI MOLECOLARE
RAPPRESENTA IL MEZZO PIU'
AFFIDABILE PER L'IDENTIFICAZIONE
DEGLI INDIVIDUI NORMALI,
PORTATORI E AFFETTI.

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

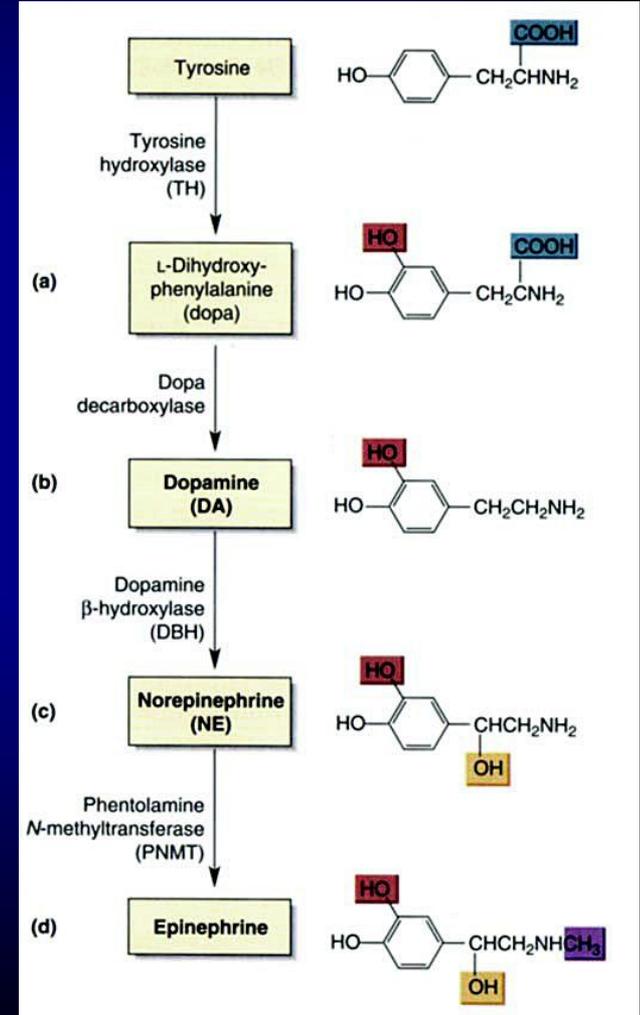
MIDOLLARE DEL SURRENE



Catecolamine

Le catecolamine sono sintetizzate a partire dalla tirosina.

Il loro metabolismo coinvolge due principali sistemi enzimatici, la monoamino-ossidasi e la catecol-O-metiltrasferasi e sono eliminati dal rene sia nella forma attiva che come metaboliti quali le metanefrine e l'acido vanilmandelico (VMA)



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

Principali effetti:

- Emodinamici (vasocostrizione, aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca)
- Metabolici (glicogenolisi e gluconeogenesi epatica, lipolisi)
- Altri effetti (broncodilatazione, midriasi, inibizione della motilità gastrointestinale).

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

- Metodica di dosaggio: HPLC
- Interferenze:
 - farmacologiche (β -bloccanti, metildopa)
 - alimentari (vaniglia, banane)
 - rilascio di catecolamine endogene (ipoglicemia, sforzi eccessivi)

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

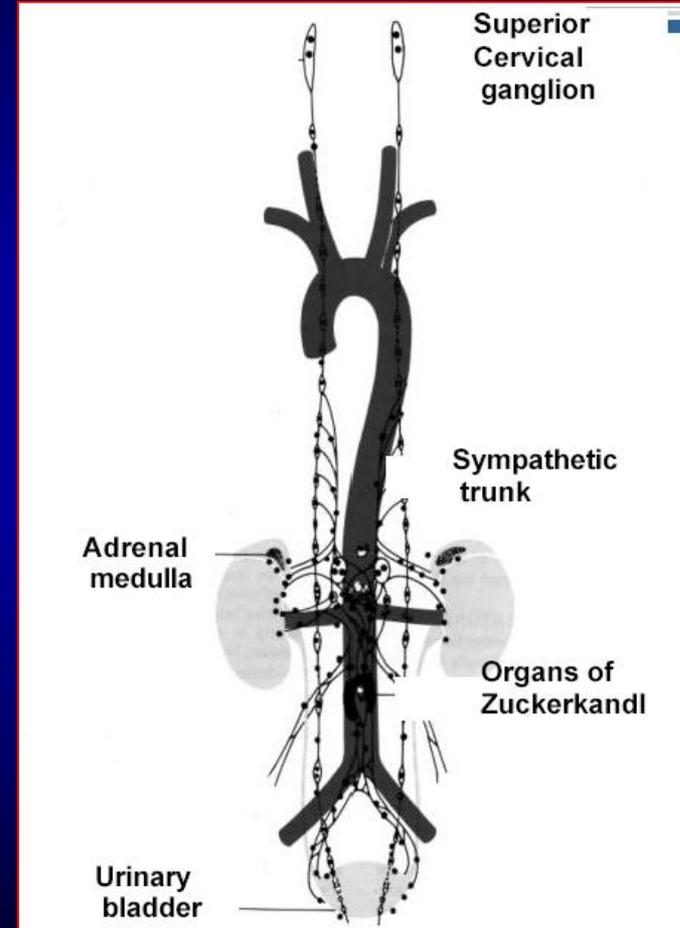
- **Diagnosi: FEOCROMOCITOMA**
- E' UN TUMORE CATECOLAMINO-SECERNENTE CHE ORIGINA DALLE CELLULE CROMAFFINI CHE SONO CONCENTRATE NELLA MIDOLLARE DEL SURRENE O NEL SISTEMA PARAGANGLIARE SIMPATICO

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

LOCALIZZAZIONE

- MIDOLLARE SURRENE
- LOCALIZZAZIONE EXTRASURRENALICA (PARAGANGLIOMA)
 - BIFORCAZIONE AORTICA: ORGANO DI ZUCKERKANDL
(origine della arteria mesenterica inf. dall'aorta)
 - ZONA PERISURRENALICA
 - VESCICA / URETERE
 - CAVITA' TORACICA
 - CAVITA' INTRACRANICA
 - REGIONE CERVICALE



BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

SINTOMATOLOGIA

- 15 – 20% NORMOTENSIONE ARTERIOSA (DOPAMINA)
- IPERTENSIONE ARTERIOSA STABILE / PAROSSISTICA (NOR-ADRENALINA E/O ADRENALINA)
- CRISI IPERTENSIVE DI BREVE DURATA (ADRENALINA) SEGUITE DA IPOTENSIONE ORTOSTATICA
- SUDORAZIONE PROFUSA
- TACHICARDIA
- CEFALEA
- NAUSEA / VOMITO
- ASTENIA

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

CLASSIFICAZIONE CLINICA

1. FEOCROMOCITOMA SPORADICO
2. FEOCROMOCITOMA FAMILIARE
(indipendente da altre sindromi)
3. FEOCROMOCITOMA ASSOCIATO A "CARCINOMI FAMILIARI MULTIPLI"
 - a. FEOCROMOCITOMA E SINDROME MEN 2 
 - 2 A
 - 2 B
 - b. FEOCROMOCITOMA E MALATTIA FAMILIARE NEUROCUTANEA
 - MALATTIA DI VON-RECKLINGHAUSEN O NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 – TIPO 2
 - SCLEROSI TUBEROSA
 - SINDROME DI STURGE – WEBER
 - SINDROME DI HIPPEL - LINDAU

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

- **MEN** → NEOPLASIA ENDOCRINA
MULTIPLA TRASMESSA CON
CARATTERE AUTOSOMICO
DOMINANTE

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

MEN 2A

- MUTAZIONE SPECIFICA DEL PROTO-ONCOGENE RET SUL CROMOSOMA 10
ESONI 10-11

(Il proto-oncogene ret è implicato nella differenziazione di specifiche linee cellulari che originano dalla cresta neurale)

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

- **CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO** (penetranza 100%): ORIGINA DALLE CELLULE C DEPUTATE ALLA SECREZIONE DI CALCITONINA E DERIVANO DALLA CRESTA NEURALE
- **IPERPARATIROIDISMO** (20% penetranza): ADENOMA / IPERPLASIA PARATIROIDEA
- **FEOCROMOCITOMA** (penetranza 50%): IPERPLASIA DIFFUSA DELLA MIDOLLARE SEGUITA DA UNA IPERPLASIA NODULARE MULTICENTRICA → BENIGNO → MALIGNO
- **LICHEN CUTANEO AMILOIDOSICO LOCALIZZATO** (raro): DEPOSITO CUTANEO AMILOIDE IN REGIONE INTERSCAPOLARE

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

MEN 2B

- MUTAZIONE SPECIFICA DEL PROTO-ONCOGENE RET SUL CROMOSOMA 10 ESONE 16
- NOTEVOLE AGGRESSIVITA' E GRAVITA' DELLA MEN 2 B VS MEN 2 A

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

- **CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO**
(MULTICENTRICO) ASSOCIATO A METASTASI
LINFONODALI CERVICALI BILATERALI
- **GANGLIONEUROMATOSI** TRATTO GASTRO-
ENTERICO: NEURINOMI MUCOSI, HABITUS
MARFANOIDE
- **FEOCROMOCITOMA**: SPESSO BILATERALE

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

A) **ESAMI DI LABORATORIO:**

- DOSAGGIO NOR-EPINEFRINA - EPINEFRINA PLASMATICO (poco sensibile per emivita catecolamine)
- **DOSAGGIO URINARIO NELLE 24 ORE**
V.M.A.; METANEFRINA; DOPAMINA E ACIDO OMOVANILLICO (AUMENTA NEI FEOCROMOCITOMI MALIGNI)

BIOCHIMICA CLINICA ENDOCRINOLOGICA

MIDOLLARE DEL SURRENE

CROMOGRANINA A

- E' una glicoproteina di recente introduzione nella pratica clinica.
- Tumori neuroendocrini, in particolare feocromocitoma
- Cause non oncologiche di incremento:
 - Ipertensione essenziale
 - Insufficienza renale cronica
 - Gravidanza
 - Malattie infiammatorie intestinali
 - Terapia con inibitori della pompa protonica