



Roma, 8-11 novembre 2018

Simposio 9



ITALIAN CHAPTER



Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore



Iposurrenalismo primitivo e secondario

Forme iatrogene

Salvatore Maria Corsello e Rosa Maria Paragliola

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



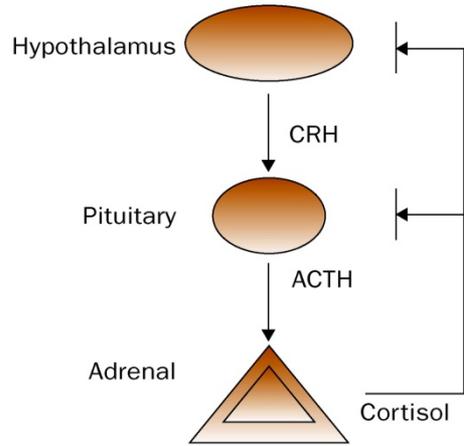
Iposurrenalismo primario e «secondario»



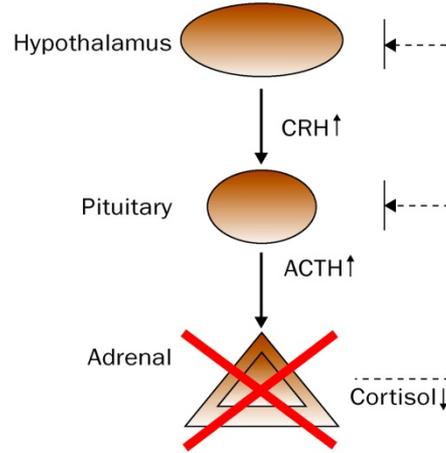
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Physiological situation

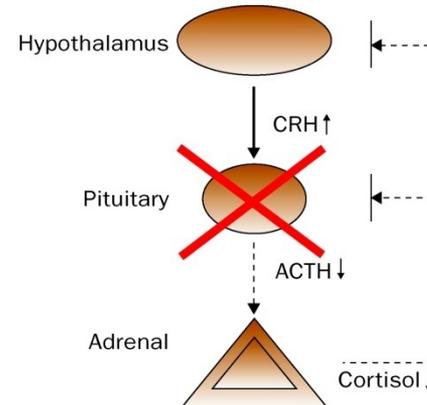


Primary adrenal insufficiency

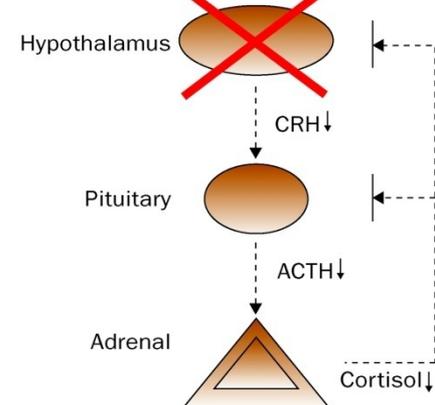


Central adrenal insufficiency

Secondary



Tertiary





Iposurrenalismo primario iatrogeno



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



- **Surrenectomia bilaterale (sindrome di Cushing, feocromocitoma bilaterale, k surrene bilaterale)**
- **Farmaci adrenocitolitici (mitotane)**
- **«Adrenalite» da immune checkpoint inhibitors**





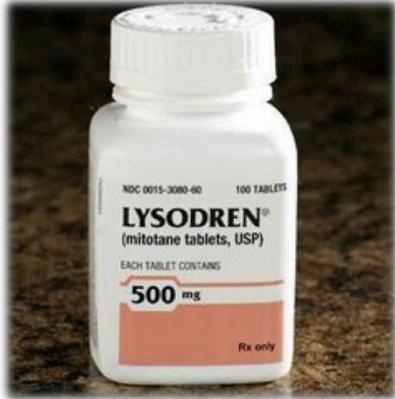
Roma, 8-11 novembre 2018

Mitotane



ITALIAN CHAPTER

MECCANISMO D'AZIONE



✓ ADRENOCITOLITICO

- ✓ Metaboliti o,p'-DDD (composti acil-cloridrici DDA e DDE): emorragia e necrosi delle zone fascicolata e reticolare, meno della glomerulosa

✓ INIBITORE ENZIMATICO

- CYP11A1
- CYP17A1
- CYP11B1 ?

- “Risparmio” funzionale della glomerulosa (in genere, non necessaria tp con mineralcorticoidi)
- Necessità di utilizzare una dose di HC almeno doppia rispetto ad altre eziologie di iposurrenalismo
- Non utilizzare il desametasone (rapida inattivazione indotta dal mitotane).



Iposurrenalismo da immune-checkpoint inhibitors



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

mAbs targeting CTLA-4
(Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)

- Ipilimumab
- Tremelimumab

mAbs targeting PD1
(Programmed Death 1)

- Nivolumab
- Lambrolizumab

CTLA-4 e PD1 sono recettori co-inibitori
espressi sulle cellule T attivate



Downregulation segnale cellule T



 Proliferazione delle cellule T

 Tolleranza agli autoantigeni

mAbs targeting PD1-L1
(Programmed Death Ligand 1)

- Pembrolizumab

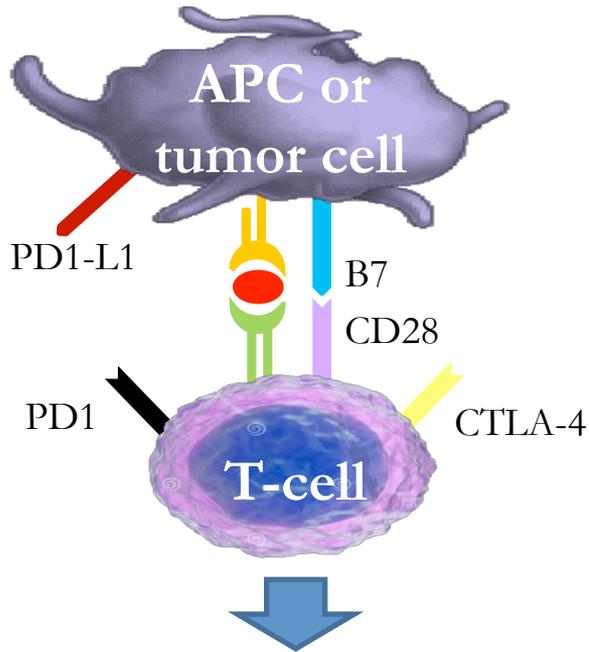


Iposurrenalismo da immune-checkpoint inhibitors

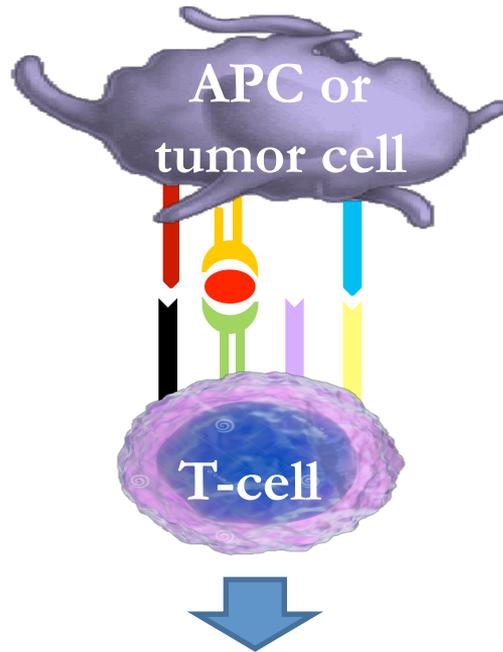


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



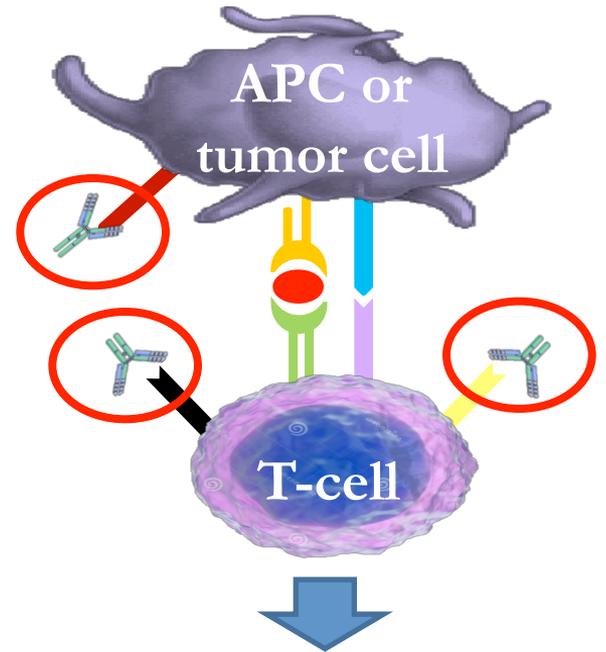
Attivazione e proliferazione delle cellule T



Modulazione negativa delle cellule T

Self-tolerance

Tumor immune evasion



Riattivazione delle cellule T

Anti-tumor response

Autoimmunity (irAEs)



Roma, 8-11 novembre 2018

Endocrinopatie da immune check-point inhibitors



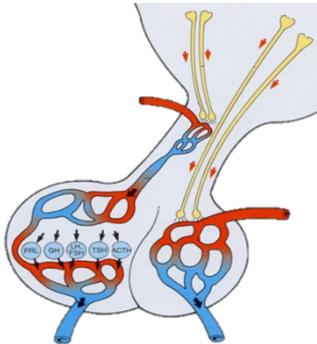
ITALIAN CHAPTER



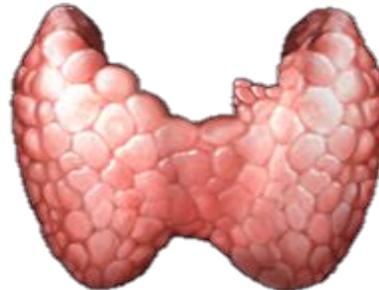
IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

ENDOCRINOPATIE

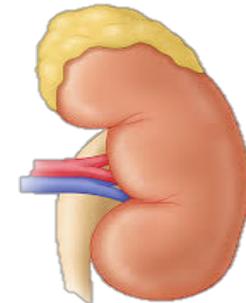
IPOFISITE
(mAb-H)



TIREOPATIE
AUTOIMMUNI



ADRENALITE





Roma, 8-11 novembre 2018

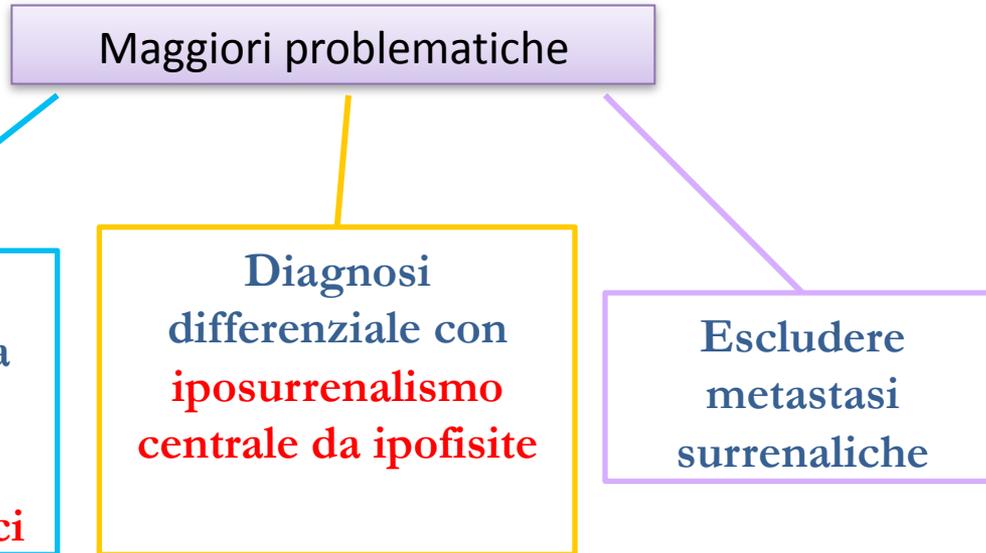
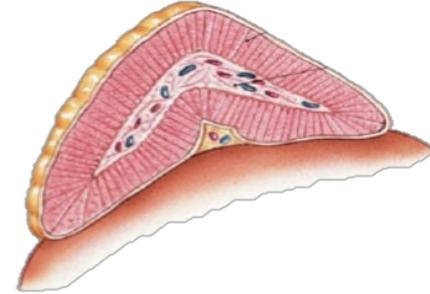
Adrenalite da immune checkpoint inhibitors



ITALIAN CHAPTER



- Pochissimi casi in letteratura (incidenza 0.3-1.5% in corso di mAbs in monoterapia o associata alla chemioterapia)
- Difetto di gluco e mineralcorticoidi
- Possibile meccanismo immuno-mediato





Roma, 8-11 novembre 2018

Adrenalite da immune checkpoint inhibitors



ITALIAN CHAPTER



Test di laboratorio	Risultato	Interpretazione
ACTH + Cortisolo	Almeno 2 vv il limite superiore del range Normale/ridotto o ridotto	Verosimile insufficienza surrenalica primaria da mAbs
Renina + aldosterone	Elevata Ridotto	Conferma insufficienza surrenalica primaria da mAbs
ACTH test (250 mcg) - Cortisolo - Aldosterone	Mancata risposta (cut-off standard) < 5 ng/dl	Utile nella diagnosi di iposurrenalismo, ma non nella DD con forme secondarie Conferma insufficienza surrenalica primaria

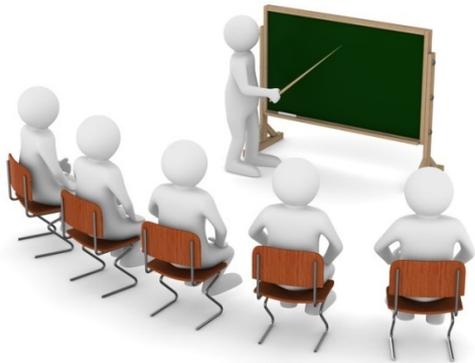


Cause di iposurrenalismo centrale iatrogeno



✓ *Iposurrenalismo centrale iatrogeno*

- Tumori ipofisari o chirurgia ipofisaria, metastasi ipofisarie
- Irradiazione ipofisaria
- Ipofisiti da mAbs
- Terapie farmacologiche
- Terapia con glucocorticoidi
- Terapia chirurgica della sindrome di Cushing (ipofisaria, surrenalica, asportazione di tumore ACTH ectopico)



Review

S Pekic and V Popovic

Unusual causes of hypopituitarism

176:6

R269-R282

DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE

Expanding the cause of hypopituitarism

Sandra Pekic^{1,2} and Vera Popovic¹

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia and ²Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Clinical Center Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence should be addressed to V Popovic
Email



Roma, 8-11 novembre 2018

Ipofisite da mAbs



ITALIAN CHAPTER



CLINICA
Cefalea
“Fatigue”
Astenia
Nausea
Allucinazioni
Perdita di memoria

- ✓ Escludere metastasi ipofisarie
- ✓ Iniziare terapia sostitutiva ormonale se necessaria
- ✓ Iniziare terapia (profilattica?) con corticosteroidi
- ✓ Corticosteroidi: high dose o low dose?



Corsello SM, JCEM 2013
 Torino F, The Oncologist 2011

Ly-H	mAb-H
Eziologia autoimmune	Eziologia autoimmune (?)
Più comune nelle donne	Più comune negli uomini
Alterazioni visive più frequenti	Alterazioni visive meno frequenti
Significativo aumento di volume dell'ipofisi alla RMN	Meno significativo aumento di volume dell'ipofisi alla RMN
Generalmente interessa l'adenoipofisi ed è più frequentemente associata a deficit di ACTH e TSH	
Buona risposta alla terapia con glucocorticoidi	
Mancanza di elementi predittivi dello sviluppo di ipopituitarismo permanente	



Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo secondario da altri farmaci



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Megestrol, Medrossiprogesterone acetato
 - Attività simil glucocorticoide
 - Habitus Cushingoide, con rischio di iposurrenalismo alla sospensione per dosaggi alti

- ✓ Codeina, morfina, fentanil
 - Alterazione della secrezione circadiana di cortisolo
 - Ridotta risposta a stimolo con ACTH

Mann M, Arch Int Med 1997
Oltmanns KJ, J Intern Med 2005



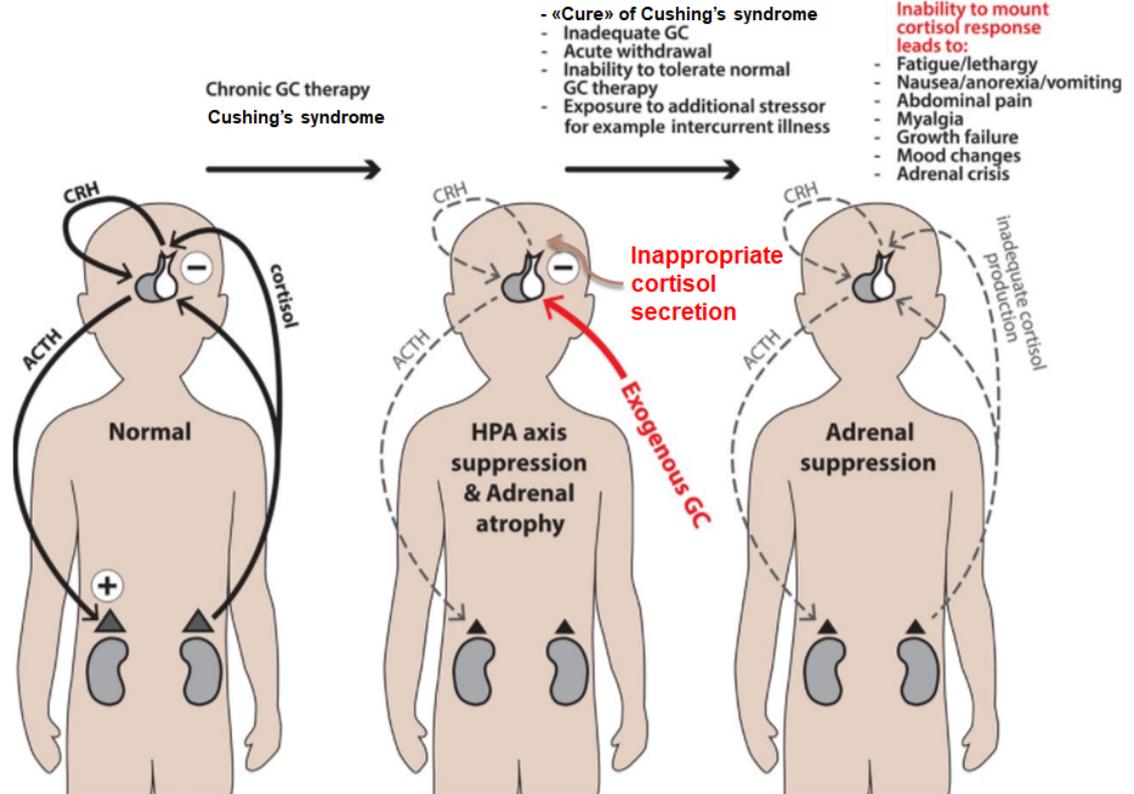
Iposurrenalismo «terziario» iatrogeno



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Terapia della sindrome di Cushing
- ✓ Sospensione di terapia con glucocorticoidi sintetici





Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo da terapia chirurgica della sindrome di Cushing



ITALIAN CHAPTER

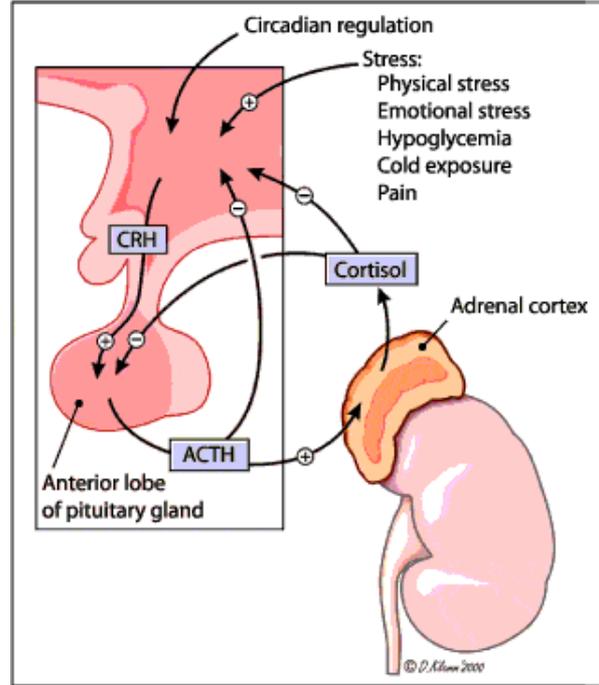


Neoplasia surrenalica cortisolo-secerrente

Adenoma ipofisario ACTH-secerrente

Tumore ectopico ACTH-secerrente

NECESSITA' DI TERAPIA
CON GLUCOCORTICOIDI



- ✓ Origina dalla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene derivante dall'eccesso cronico di glucocorticoidi
- ✓ I glucocorticoidi inibiscono il rilascio dell'ACTH prodotto e reprimono la trascrizione del gene POMC

Fitzgerald PA, JCEM 1982
 Hermus AR JEI 1987
 Therrien M Ann NY Acad Sci 1993



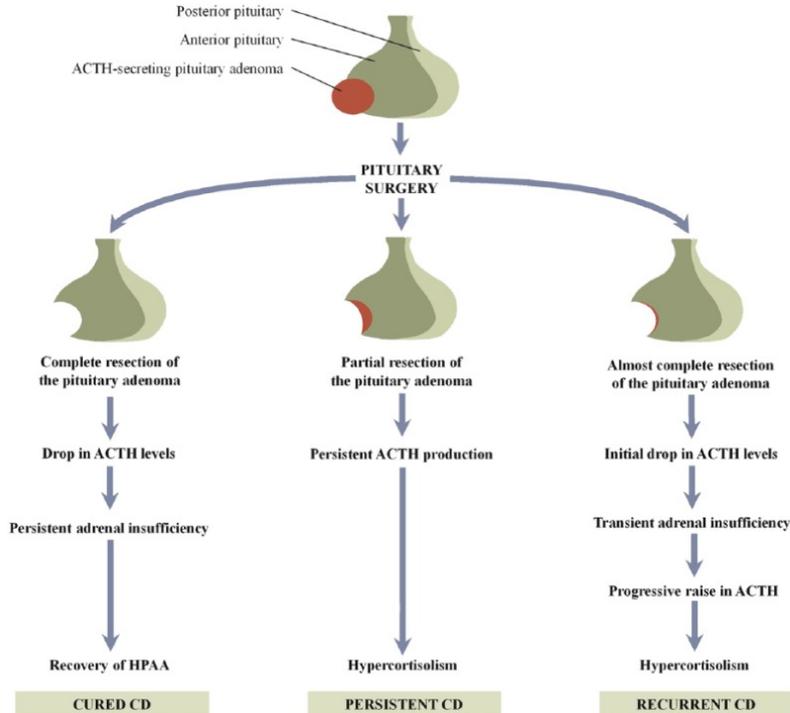


Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo da terapia chirurgica della sindrome di Cushing



ITALIAN CHAPTER



- Non c'è consenso unanime sui criteri di “cure” della malattia di Cushing
- Il cortisolo va dosato al mattino, alle 8, dopo almeno 12 ore dall'ultima somministrazione di idrocortisone, 3-7 giorni dopo l'intervento chirurgico. Criterio biochimico “ideale”:
 - ACTH indosabile
 - Cortisolo indosabile

- Cortisolo basale post-operatorio < 18 ng/ml: remissione 85-100%
- Cortisolo basale entro due settimane dall'intervento < 50 ng/ml: remissione 80-90%



Iposurrenalismo da terapia chirurgica della sindrome di Cushing



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

2014

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology

Christina M. Berr¹, Guido Di Dalmazi¹, Andrea Osswald¹, Katrin Ritzel¹, Martin Bidlingmaier¹, Lucas L. Geyer², Marcus Treiti², Klaus Hallfeldt³, Walter Rachinger⁴, Nicole Reisch¹, Rainer Blaser⁵, J. Schopohl¹, Felix Beuschlein¹, Martin Reincke^{1*}

Endocrine
DOI 10.1007/s12020-016-1007-5



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome

Alessandro Prete¹ · Rosa Maria Paragliola¹ · Filomena Bottiglieri¹ · Carlo Antonio Rota¹ · Alfredo Pontecorvi¹ · Roberto Salvatori² · Salvatore Maria Corsello¹

	ACTH ectopico	Malattia di Cushing	Adenoma surrenalico
Probabilità di recupero a 5 anni	82%	58%	38%
Tempo medio di recupero	7 mesi	17 mesi	30 mesi

	Adenoma surrenalico (SCS)	Malattia di Cushing	Adenoma Surrenalico (OCS)
Tempo medio di recupero	6 mesi	15 mesi	19 mesi



Roma, 8-11 novembre 2018

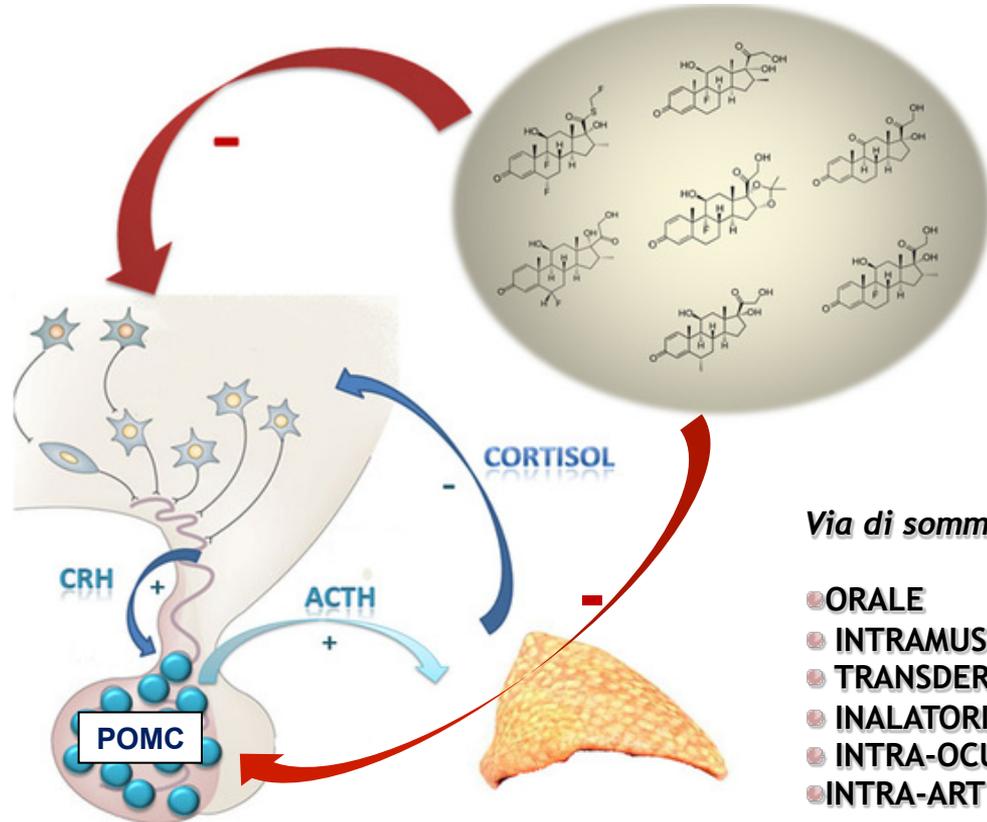
Iposurrenalismo da sospensione di glucocorticoidi



ITALIAN CHAPTER



È la più comune causa di iposurrenalismo centrale



Via di somministrazione

- ORALE
- INTRAMUSCOLO
- TRANSDERMICA
- INALATORIA
- INTRA-OCULARE
- INTRA-ARTICOLARE

Bornstein SR NEJM 2009

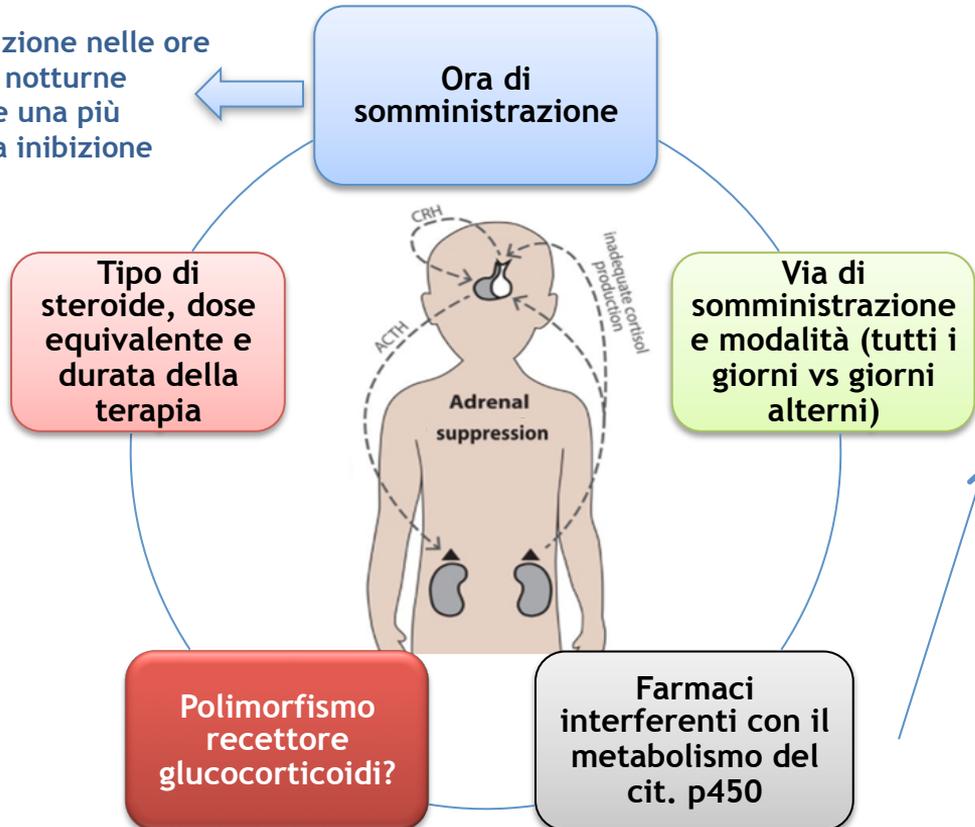
Joseph RM, Semin Arthritis Rheum 2016



Iposurrenalismo da sospensione di glucocorticoidi: fattori determinanti



L'assunzione nelle ore serali e notturne produce una più marcata inibizione



CYP3A4 Inhibitors

Antifungals

Fluconazole
Itraconazole
Ketoconazole

Macrolides

Clarithromycin
Erythromycin

Calcium channel blockers

Verapamil
Diltiazem

Miscellaneous

Protease inhibitors
Ciprofloxacin
Grapefruit juice



Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo da sospensione di glucocorticoidi: un paradosso clinico



ITALIAN CHAPTER



Effects of synthetic glucocorticoids

Adrenal gland

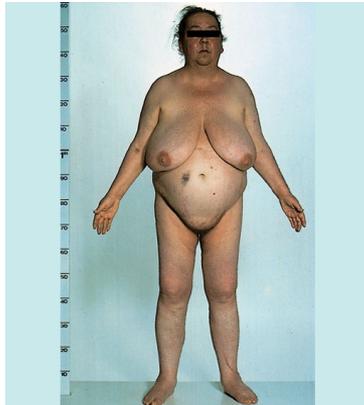
Adrenal atrophy, Cushing's syndrome appearance (moon face, hirsutism and buffalo hump, weight gain, and lipid redistribution)

Central nervous system

Changes in behavior, cognition, memory, and mood (i.e., glucocorticoid-induced psychoses), cerebral atrophy, suppression of the hypothalamus-pituitary-adrenal

Concomitant signs and symptoms of:

CUSHING'S SYNDROME



Comprehensive Clinical Endocrinology 3e; edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd

CENTRAL ADRENAL INSUFFICIENCY



Risk of adrenal crisis



International Journal of
Molecular Sciences
2017

Review

Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis

Rosa Maria Paragliola, Giampaolo Papi, Alfredo Pontecorvi and Salvatore Maria Corsello *



Rischio di "crisi surrenalica"

- Iposurrenalismo terziario 15.1/100 pz/anno
- Iposurrenalismo primario 5.2/100 pz/anno
- Iposurrenalismo secondario 3.6/100 pz/anno

Smans LC, Clin Endocrinol (Oxf) 2016



Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo da sospensione di glucocorticoidi: gestione clinica



ITALIAN CHAPTER



Probabile soppressione dell'asse

- ❖ > 20 mg di prednisone (o equivalente)/die per più di 3 settimane
- ❖ > 5 mg di prednisone (o equivalente) la sera per qualche settimana
- ❖ **habitus Cushingoide**

Terapia medica con HC



Improbabile soppressione dell'asse

- ❖ terapia steroidea a qualsiasi dosaggio per meno di 3 settimane
- ❖ assunzione a giorni alterni di < 10 mg di prednisone o equivalente

*No terapia
No altri test*



Dubbio rischio soppressione dell'asse

- ❖ 10-20 mg di prednisone (o equivalente) al giorno per più di 3 settimane
- ❖ < 10 mg di prednisone (o equivalente) al giorno per poche settimane, **salvo che non assunto la sera**

*Eventuale tp steroidea in caso di stress
Eventuale ACTH test*



Roma, 8-11 novembre 2018

Iposurrenalismo da sospensione di glucocorticoidi: schema pratico



ITALIAN CHAPTER



- Progressiva riduzione del dosaggio del glucocorticoide utilizzato
- Al raggiungimento di una dose inferiore a quella sostitutiva →

TERAPIA CON IDROCORTISONE (20-30 mg)

Valutazione dopo 2-3 mesi:

Cortisolo basale

ACTH test

Nei pazienti in terapia steroidea cronica: implementazione con idrocortisone i.m. o e.v. in caso di procedure chirurgiche





Roma, 8-11 novembre 2018

Proprietà e potenza biologica dei composti corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER



Composto	Attività Glucocorticoide	Attività Mineraloattiva	Emivita (h)	Dose equivalente (mg)
Idrocortisone	1.0	1.0	8-12	20.0
Cortisone (Cortone acetato)	0.8	0.8	8-12	25.0
Prednisone/ Prednisolone	4.0	0.8	12-36	5.0
6-metilprednisolone	5.0	0.5	12-36	4.0
Desametasone	25.0	0.0	36-72	0.75
Betametasone	25.0	0.0	36-72	0.75
9a-fluoroidrocortisone (Florinef)	0.0	125.0	12-36	-



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

GRAZIE

