- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

[TUTTO SU]

L'insufficienza surrenalica: da emergenza endocrinologica a patologia cronica

Sindrome complessa e multifattoriale, l'insufficienza surrenalica può talvolta essere di difficile diagnosi, soprattutto quando vi siano condizioni di urgenza o da parte di medici non specialisti. Segni e sintomi possono essere spesso aspecifici e talvolta sottovalutati, da qui l'importanza di una diagnosi precisa e rapida.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

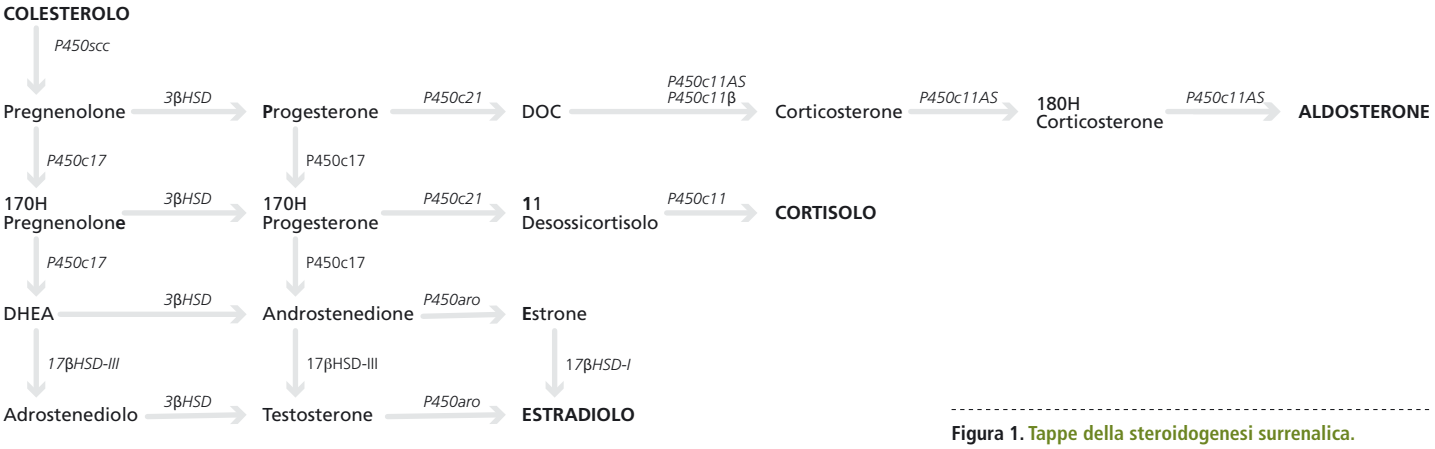

Figura 1. Tappe della steroidogenesi surrenalica.

Introduzione

L'insufficienza surrenalica comprende un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da carente produzione di glucocorticoidi, in presenza o meno di deficit di mineralcorticoidi. È una condizione che talvolta può passare misconosciuta per la presenza di segni e sintomi aspecifici; se non prontamente diagnosticata e trattata può essere fatale.[1]

Il surrene: una ghiandola, tante funzioni

Il surrene è una ghiandola endocrina costituita da una zona esterna, la corticale, ed una zona interna, la midollare. Il corticosurrene è composto da tre strati che dall'esterno all'interno sono: la zona glomerulare, la zona fascicolata e la zona reticolare. La prima zona, glomerulare (15% della corticale), regolata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, sintetizza l'aldosterone, per l'assenza dell'enzima 17-idrossilasi. Le altre due zone, rispettivamente fascicolata (75% della corticale) e reticolare (10% della corticale), prive dell'enzima 18-ossidasi, producono cortisolo e androgeni sotto lo stimolo dell'ACTH. La zona midollare invece è la sede di sintesi delle catecolamine. Le concentrazioni di cortisolo sono regolate dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, infatti la sua secrezione è stimolata dall'ACTH ipofisario, a sua volta stimolato dal CRH ipotalamico e tra loro regolati da un meccanismo di feed-back negativo.[2] Il cortisolo viene secreto con ritmo circadiano, sin dalla prima infanzia, e il picco della sua concentrazione si ha subito dopo il risveglio, riducendosi progressivamente durante il giorno con nadir approssimativamente alle 23:00. La secrezione del cortisolo dipende dall'età, dal sesso e dallo sviluppo puberale, e molti studi mostrano più alti livelli nei bambini e nelle donne rispetto agli uomini.[2]

Ricordiamo che la sintesi del cortisolo richiede l'azione sequenziale di diversi enzimi e cofattori (Figura 1).[3]

Maria Scavone[1], Elena Carboni[1], Valentina Talarico[2], Paola Chiarello[2], Antonio Gallucci[3], Maria Concetta Galati[4], Pietro Gangemi[5], Giuseppe Raiola[2]

[1] Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro
[2] U.O. C. Pediatria, Azienda ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro
[3] Direzione medica di presidio, Azienda ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro
[4] U.O.C. Oncoematologia pediatrica, Azienda ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro
[5] U.O. di Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

Insufficienza surrenalica

Quando e perché si manifesta?

L'insufficienza surrenalica può essere classificata come primaria o secondaria e congenita o acquisita (Tabella 1).[4] La forma primaria, conseguente ad un'alterazione a livello della ghiandola surrenalica, si caratterizza per una carente produzione sia di glucocorticoidi che di mineralcorticoidi. Interessa circa 90-140 soggetti per milioni di persone e l'iperplasia surrenalica congenita ne rappresenta la principale causa.[4] Quest'ultima comprende un gruppo di disordini autosomico-recessivi causati dalla mancanza di enzimi coinvolti nella steroidogenesi surrenalica, con un tasso di incidenza di circa 1 caso su 10.000-18.000 nati vivi.[3] La forma più frequente è determinata dal deficit di 21-idrossilasi, enzima appartenente alla famiglia dei citocromi P450 e responsabile della conversione del 17 OH-progesterone in 11-deossicortisolo e del progesterone in desossicorticosterone. I precursori ormonali in eccesso a monte del blocco enzimatico vengono convertiti in androgeni, quali testosterone e androstenedione. La ridotta →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

Tabella 1. Eziologia insufficienza surrenalica.

Insufficienza primaria	Congenita	• Iperplasia surrenalica congenita • Ipoplasia surrenalica congenita • Sindrome della tripla A (sindrome di Allgrove) • Sindrome da resistenza all'ACTH • Resistenza ai glucocorticoidi • Malattie metaboliche (adrenoleucodistrofia, S. di Zellweger, S. Smith.Lemli-opitz; S. Wollman) • Malattie mitocondriali
	Acquisita	• Autoimmune • Emorragia/infarto (trauma, sindrome di Waterhouse-Frederickson, anticoagulanti) • Farmaci (aminoglutetimide, metirapone, medrossiprogesterone, megestrol, fenitoina, barbiturici, rifampicina) • Infezioni (TBC, CMV, HIV, amebiasi, istoplasmosi, criptococcosi, coccidiomicosi, blastomicosi) • Patologie infiltrative (istiocitosi, sarcoidosi, emocromatosi, neoplasie, amiloidosi)
Insufficienza secondaria	Congenita	• Deficit CRH • Displasia setto-ottica • Aplasia-ipoplasia ipofisaria • Ipercortisolismo materno • Deficit isolato ACTH • Panipopituitarismo
	Acquisita	• Astinenza da steroidi dopo terapia prolungata • Patologie infiltrative (sarcoidosi, istiocitosi) • Trauma • Chirurgia • Radioterapia • Ipofisite autoimmune • Tumori

Tabella 2. Segni e sintomi di insufficienza surrenalica.

Sintomi/segni non specifici	Stanchezza, nausea, vomito, inappetenza dolore addominale, cefalea diurna, scarso accrescimento
Sintomi/segni dell'ipoglicemia	Pallore, sudorazione, disorientamento, sbalzi d'umore
Sintomi/segni del deficit di mineralcorticoidi	Disidratazione, collasso, ipotensione, tachicardia, perdita di peso, vertigini e fame di sali
Segni da eccesso di ACTH*	Iperpigmentazione cutanea, in particolare a livello delle areole mammarie, dei genitali, della mucosa orale e delle cicatrici
**forme primarie*	

produzione di cortisolo provoca inoltre un innalzamento cronico dei livelli di ACTH con iperstimolazione della corteccia surrenalica e conseguente iperplasia.[5]

Cause più rare di insufficienza surrenalica primaria sono rappresentate da forme acquisite di tipo autoimmune (isolate o associate a poliendocrinopatie autoimmuni), infettive, da farmaci e da rare forme congenite.[4]

Durante l'infanzia è più comune l'insufficienza surrenalica secondaria, legata ad un deficit di CRH o ACTH, in cui la funzione mineralcorticoide è preservata, con una prevalenza di 150-280 casi su un milione.[6] La causa principale è una brusca sospensione di una terapia steroidea prolungata. È strato dimostrato che la somministrazione di glucocorticoidi prolungata per più di 14 giorni può determinare una transitoria soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, rendendo il bambino suscettibile a crisi surrenalica acuta.[4]

In età adolescenziale l'insufficienza surrenalica è generalmente associata ad un processo autoimmunitario, come il morbo di Addison che può presentarsi in forma isolata (40%) o in associazione ad altre patologie autoimmunitarie (60%), nell'ambito di una sindrome poliendocrina multipla.

Particolare attenzione deve inoltre essere posta all'insufficienza surrenalica che compare in pazienti critici in risposta a eventi stressogeni gravi, come in corso di shock settico, patologie epatiche, traumi cranici e interventi chirurgici. In questi casi può talora configurarsi un quadro di "critical illness-related corticosteroid insufficiency" (CIRCI), condizione in cui i livelli di cortisolo, pur essendo nella norma, sono insufficienti a soddisfare le richieste. I meccanismi alla base di questi eventi sono molteplici; in particolare, in corso di sepsi può determinarsi sia una condizione di ipoperfusione surrenalica che di inibizione della liberazione di ACTH e di cortisolo da produzione di IL6; l'etomidate utilizzato per la sedazione dei pazienti intubati può inibire l'enzima 11-idrossilasi e quindi la sintesi di cortisolo.[3] Infine, il trauma cranico può causare un quadro di ipopituitarismo con deficit di sintesi di ACTH e quindi cortisolo.

Come riconoscerla?

I segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica sono sintetizzati nella Tabella 2. Il quadro clinico dell'insufficienza surrenalica può manifestarsi in maniera insidiosa, con sintomi aspecifici ma, non infrequentemente, il quadro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

L'insufficienza surrenalica interessa circa 90-140 soggetti per milioni di persone e l'iperplasia surrenalica congenita ne rappresenta la principale causa.

clinico può essere drammatico, con severo collasso cardiocircolatorio conseguente ad uno shock ipovolemico.[1]

Nella forma acuta si può avere: disidratazione di grado severo, ipotensione, ipoglicemia con compromissione del sensorio.[4] Nella forma cronica, invece, i sintomi sono spesso aspecifici e, per tale motivo, si giunge tardivamente alla diagnosi (generalmente un anno) nel 50% dei casi. Caratteristiche delle forme croniche primarie sono la perdita di sali con conseguente fame di sali, causata dalla diminuzione dei livelli di aldosterone, e l'iperpigmentazione cutanea da iperstimolazione dei recettori per la melanocortina tipo 1 (MC1). Infatti, la mancanza di un feedback negativo a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene porta ad un innalzamento dei livelli di proopiomelanocortina (POMC), precursore di ACTH ed MSH (ormone stimolante i melanociti), responsabile del color bronzino della cute e delle chiazze a sfumatura bluastra a livello delle mucose.[7] Al contrario i pazienti con insufficienza surrenalica secondaria presentano spesso cute pallida e color alabastro, per il mancato aumento dei livelli di POMC (Addison bianco).

La forma secondaria può inoltre essere associata ad altri deficit ormonali (deficit GH, pubertà tardiva, ipotiroidismo, diabete insipido).[4]

Come diagnosticarla?

Esiste, ad oggi, un continuo dibattito nella letteratura pediatrica sui criteri diagnostici dell'insufficienza surrenalica e sulla difficoltà nella loro interpretazione.[1,6]

Le indagini di laboratorio mostrano in genere ipoglicemia sia nelle forme primarie che in quelle secondarie, essendo il cortisolo uno dei principali regolatori del metabolismo glucidico. L'iponatriemia con riduzione dei livelli di bicarbonato (acidosi metabolica) e l'iperkaliemia si ritrovano nella forma primaria a causa del deficit di aldosterone, ma l'iponatriemia può riscontrarsi anche nell'insufficienza secondaria per ritenzione di acqua legata all'inappropriata secrezione di vasopressina da deficit di cortisolo. Raramente il deficit di glucocorticoidi può associarsi ad ipercalcemia per aumentato assorbimento di calcio a livello intestinale e ridotta escrezione renale.

Nelle forme primarie possono essere presenti alti livelli di TSH legati alla mancanza di inibizione sul rilascio dello stesso da parte del cortisolo; i valori tendono a normalizzarsi dopo l'inizio della terapia corticosteroidea. Alti livelli di TSH possono anche essere correlati alla presenza di una tireopatia autoimmunitaria coesistente.[4]

Il dosaggio della cortisolemia alle 8.00 del mattino e la valutazione della cortisoluria delle 24 h permettono di avvalorare il sospetto diagnostico. Dirimente è il dosaggio dell'ACTH, che risulterà elevato nelle forme di insufficienza surrenalica primaria e ridotto in quelle secondarie. Nei casi dubbi è necessaria la valutazione della cortisolemia dopo esecuzione di un test di stimolo con ACTH: una mancata risposta conferma l'insufficienza surrenalica primaria. In caso di sospetta forma secondaria, ossia in presenza di bassi livelli di cortisolo e di ACTH, si può completare l'iter diagnostico con l'esecuzione di un test da ipoglicemia insulinica (gold standard) oppure di un test da stimolo con CRH.[1,7] I livelli di aldosterone possono essere bassi nelle forme primarie con conseguente aumento dell'attività reninica plasmatica.

Una volta confermata la diagnosi di forma primaria, è necessario individuarne la causa attraverso la ricerca di anticorpi anti-CYP21A2 che risulta positiva nell'80% circa dei pazienti con adrenalite autoimmune di recente insorgenza. In questi casi occorre escludere la presenza di altre patologie autoimmuni associate (sindrome poliendocrino-autoimmune, APS tipo 1 o tipo 2). Nei maschi, una volta esclusa la forma autoimmune, è fondamentale il dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) nell'ipotesi di una adrenoleucodistrofia X-linked. In tutti gli altri casi si praticherà una TC delle logge surrenaliche per identificare una forma tubercolare o neoplastica. Se la clinica è fortemente suggestiva di SAG da deficit di 21-idrossilasi va effettuato il dosaggio sierico del 17-OHP, e talvolta ACTH test (Figura 2).[7]

Come trattarla?

Insufficienza acuta. La crisi surrenalica acuta rappresenta una vera e propria emergenza medica. Il trattamento prevede la reidratazione con soluzione fisiologica ev in bolo →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

Figura 2. Flow-chart diagnostico.

a 20 ml/kg nella prima ora con l'obiettivo di espandere il volume ematico e correggere l'ipotensione. Successivamente i fluidi da somministrare devono comprendere oltre al deficit anche la quota di mantenimento; metà della quota di liquidi deve essere somministrata nelle prime 8 ore, e la rimanente parte nelle successive 16 h. Se presente ipoglicemia bisogna aggiungere glucosata al 10% a 2 ml/kg. Fondamentale è il monitoraggio del potassio che spesso rimane elevato e dell'acidosi metabolica.[1,8] Se l'iperkalemia si associa ad anomalie elettrocardiografiche, è necessaria la correzione con resine a scambio cationico o, talvolta, ponendo attenzione alla glicemia, con insulina e glucosio ev. Contestualmente va iniziata la terapia con idrocortisone ev in bolo; in generale, le recenti raccomandazioni sono di utilizzare 25 mg, 50 mg e 100 mg di idrocortisone nei bambini di età tra 0-3 anni, tra 3-12 anni e >12 anni, rispettivamente. Dopo il bolo iniziale si passa alla terapia di mantenimento, con la stessa dose ma data in infusione continua o divisa in 4 dosi nell'arco delle 24 h.[1]

Terapia di mantenimento. Nell'insufficienza surrenalica primaria il farmaco più comunemente utilizzato è l'idrocortisone che per la sua breve emivita influenza meno l'accrescimento staturale, alla dose di 10-20 mg/m^2/die in 2-3 somministrazioni giornaliere (50% colazione, 25% pranzo, 25% cena). Il trattamento prevede inoltre nei lattanti l'aggiunta di sodio cloruro (1-2 g/die) ai pasti e la somministrazione di fludrocortisone al dosaggio di 0,05-0,3 mg/die. Nelle età successive l'apporto di sale viene liberalizzato in base alle esigenze del paziente e il dosaggio del fludrocortisone viene ridotto progressivamente. Dopo la fusione epifisiaria, nel tardo periodo adolescenziale, un migliore controllo ormonale può essere ottenuto con il prednisolone (2,5-5 mg la sera). Nei casi in cui la melanodermia è particolarmente spiccata, si può associare una piccola dose serale di desametazone (0,25-0,5 mg), capace di inibire l'ipersecrezione corticotropinica ipofisaria. La terapia andrà continuata indefinitamente, a differenza delle forme non classiche di sindrome adrenogenitale in cui il trattamento è necessario in caso di evidenti segni di iperandrogenismo.[9,10]

È fondamentale informare i pazienti che nei periodi di stress per malattie intercorrenti o eventi chirurgici è necessaria una maggiore attenzione al regime terapeutico, poiché la dose va raddoppiata o triplicata (Tabella 3).[4,10]

Per la diagnosi, dirimente è il dosaggio dell'ACTH, che risulterà elevato nelle forme di insufficienza surrenalica primaria e ridotto in quelle secondarie.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.236.219 Fri, 19 Apr 2024, 10:56:30

Tabella 3. Modifiche terapeutiche (idrocortisone) in corso di stress.

Febbre (T >38°C), diarrea, vomito	Idrocortisone: dose raddoppiata (>38°C) o triplicata (>39°C) fino alla scomparsa della febbre (solitamente per 2-3 giorni). Aumentare l'assunzione di fluidi ricchi di elettroliti se tollerati.
Gastroenterite	Idrocortisone im: 50 mg/m2/die: • età pre-scolare: 25 mg • età scolare: 50 mg • età adolescenziale: 100 mg
Intervento chirurgico minore o moderato	Idrocortisone im: 50 mg/m2/die o dose raddoppiata o triplicata.
Intervento chirurgico maggiore con anestesia generale, trauma, parto o necessità di ricovero in terapia intensiva	Idrocortisone 50 mg/m2 bolo ev seguito da 50-100 mg/m2 ogni 6 h. Successivamente rapida ripresa della terapia per os senza aggiustamenti della dose.

Ricordiamo che nelle forme secondarie la terapia sostitutiva con glucocorticoidi è sovrapponibile a quella utilizzata per le malattie primitive, ma non è necessario somministrare mineralcorticoidi, essendo la secrezione di aldosterone preservata.

Seguiamola nel tempo

Essendo una patologia complessa, ad alta instabilità compensativa, è necessario un attento follow-up clinico e laboratoristico periodico. Le attuali linee guida suggeriscono che tutti i pazienti vengano visitati da un endocrinologo o da un medico con esperienza endocrinologica almeno una volta all'anno. I bambini di età < 2 anni dovrebbero essere visitati almeno ogni 3-4 mesi. Il paziente deve inoltre essere educato all'aumento della dose di steroidi in caso di malattie intercorrenti, febbre ed eventi stressanti.

In caso di trattamento con fludrocortisone il monitoraggio terapeutico va effettuato principalmente mediante valutazione clinica (desiderio di cibi salati, ipotensione posturale o edema) e misurazioni degli elettroliti; il riscontro, inoltre, di attività reninica plasmatica al di sopra del limite di normalità può essere considerato come marcatore utile per correggere la dose del farmaco.

Nei pazienti con forma autoimmune, è suggerito un periodico screening, almeno annuale, per ricercare malattie autoimmuni quali patologia tiroidea, diabete mellito, insufficienza ovarica prematura, celiachia e gastrite autoimmune con deficit di vitamina B12.

Nei pazienti con SAG sono consigliabili controlli semestrali dei parametri auxologici e dei livelli ormonali e una valutazione annuale dell'età ossea. Obiettivo principale della terapia steroidea è quello di controllare i sintomi dell'insufficienza surrenalica con la dose minima di glucocorticoidi capace di consentire un adeguato accrescimento staturale. Attraverso la terapia cortisonica sostitutiva difficilmente si riesce a riportare l'ACTH nei limiti di normalità, per cui sarebbero necessarie dosi troppo alte di cortisonici che causerebbero segni di ipercortisolismo o di iperaldosteronismo. Utile è la valutazione dei livelli plasmatici di 17-OH-progesterone, Δ4-androstendione e testosterone.[10]

Conclusioni

L'insufficienza surrenalica è una sindrome complessa e multifattoriale che nella pratica clinica può essere di difficile diagnosi, soprattutto in condizioni di urgenza e da parte di medici non specialisti. Grande attenzione deve essere posta a quei segni e sintomi, spesso aspecifici e talvolta sottovalutati, per garantire un approccio diagnostico-terapeutico ottimale. Le attuali evidenze sottolineano l'importanza di un percorso standardizzato per una gestione consapevole e appropriata dei pazienti pediatrici affetti da insufficienza surrenalica ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. **Uçar A, Baş F, Saka N.** Diagnosis and management of pediatric adrenal insufficiency. World J Pediatr 2016;12:261-74.
2. **Park J, Didi M, Blair J.** The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016;101:860-5.
3. **Auron M, Raissouni N.** Adrenal insufficiency. Pediatr Rev 2015;36:92-102.
4. **Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF;** Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. Pediatrics 2007;119:e484-94.
5. **White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245-91.
6. **Arlt W, Allolio B.** Adrenal insufficiency. Lancet 2003;361:1881-93.
7. **Malikova J, Flück CE.** Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. Horm Res Paediatr 2014;82:145-57.
8. **Webb EA, Krone N.** Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:449-68.
9. **Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, *et al*.** Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4133-60.
10. **Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, *et al*.** Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:364-89.