

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA: QUANDO LA PRIMA DIAGNOSI NON ESCLUDE LA SECONDA

Viene riportato il primo caso di insufficienza cortico-surrenalica caratterizzato dalla coesistenza di *deficit* della steroidogenesi con iperplasia surrenalica congenita (CAH) e malattia di Addison da adrenalite auto-immune con atrofia surrenalica (AAD).

La mutazione *nonsense* in omozigosi nell'esone 2 del gene 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 (*HSD3B2*), a livello del nucleotide in posizione 15 (c.15C>A), è responsabile della trasformazione di un codone codificante la cisteina in un codone di stop (p.Cys5Ter) e si manifesta con una rara forma di CAH, caratterizzata da elevati livelli di pregnenolone, 17-OH-pregnenolone, deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), androstenediolo e deficit di cortisolo, aldosterone, androstenedione e quindi testosterone.

Esistono due isoforme dell'enzima 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi (3 β HSD): 3 β HSD2 è espresso a livello delle gonadi e della corteccia surrenalica, mentre 3 β HSD1 si trova nei tessuti periferici e converte il DHEA in testosterone. Il deficit di 3 β HSD2 viene diagnosticato precocemente nei maschi, dove la mancata sintesi surrenalica e gonadica di testosterone si manifesta con ambiguità dei genitali, più tardivamente nelle femmine, dove la conversione periferica del DHEA in testosterone può determinare diversi gradi di virilizzazione o normale differenziazione sessuale, e pertanto la diagnosi generalmente viene posta quando compaiono i segni e i sintomi legati alla perdita salina.

Case report

La mutazione descritta in questo caso è stata individuata mediante uno studio di sequenziamento dell'intero esoma di 142 pazienti con AAD. La paziente affetta, identificata in un registro di pazienti norvegesi, aveva un'età di 55 anni e presentava contemporaneamente AAD, insufficienza ovarica prematura, deficit di vitamina B12 e positività per anticorpi anti-21-idrossilasi e anti-cellule parietali gastriche. Inoltre, indagando nella sua storia, la paziente presentava alla nascita iperpigmentazione dei genitali e ipertrofia clitoridea, dopo sette giorni dalla nascita segni e sintomi di perdita salina ed elevati livelli di 17-chetosteroidi, per cui era stata posta diagnosi di CAH e iniziato adeguato trattamento sostitutivo.

Lo studio delle ghiandole surrenaliche mediante TC e RM, eseguite tra i 43 e 51 anni, evidenziava un quadro di atrofia cortico-surrenalica e non iperplasia come atteso nei casi di CAH isolati.

La valutazione dei livelli ormonali su campioni precedentemente raccolti ha mostrato nei primi due anni di età normali livelli di pregnenolone e DHEA, che si sono poi ridotti, come si osserva nei casi di AAD, in assenza di segni e sintomi di *over-treatment*; come è tipico dei pazienti affetti da AAD, anche i livelli di DHEA-S erano inferiori alla norma, e gli elevati livelli di ACTH non erano accompagnati da aumento di pregnenolone, DHEA e DHEA-S.

Discussione

In letteratura è riportato solo un altro caso di CAH e sospetta adrenalite auto-immune con positività dei soli anticorpi anti 17-idrossilasi; inoltre, molto interessante è stato il riscontro tra molti dei pazienti affetti da AAD anche di rare varianti in eterozigosi del gene *HSD3B2*.

Partendo da quanto descritto, gli autori sospettano che potrebbero esserci altri casi non diagnosticati di AAD, mascherati dalla diagnosi precoce di CAH, ed un **possibile ruolo delle mutazioni di *HSD3B2* nella patogenesi auto-immune tipica della malattia di Addison.**

Pur trattandosi di patologie rare, **un possibile suggerimento potrebbe essere rivalutare nel tempo il profilo ormonale completo dei pazienti affetti da CAH e nei casi sospetti eseguire il dosaggio degli anticorpi anti-surrene ed eventualmente un *imaging* surrenalico.** Qualora fosse svelata la coesistenza delle due patologie, sarebbe utile ricercarne una possibile correlazione.

Bibliografia

1. Aslaksen S, Methlie P, Vigeland MD, et al. Coexistence of congenital adrenal hyperplasia and autoimmune Addison's disease. Front Endocrinol DOI: [org/10.3389/fendo.2019.00648](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00648).

