

FUNZIONE SURRENALICA RESIDUA NELLA MALATTIA DI ADDISON

BACKGROUND

La malattia di Addison di origine autoimmune (MAA) è una delle endocrinopatie auto-immuni meno frequenti, che interessa circa 1/8000 individui in Europa.

È caratterizzata dalla progressiva distruzione delle cellule steroideo-secerenti della corticale surrenalica, mediata nell'85% dei casi da una risposta auto-immune verso l'enzima 21-idrossilasi ed altri enzimi della steroidogenesi. L'insorgenza del *deficit* steroidogenico può essere lenta. La fase iniziale asintomatica è caratterizzata dalla distruzione delle cellule della corticale senza *deficit* ormonali. Questa fase è seguita da un periodo di insufficienza surrenalica compensata, in cui sono presenti livelli elevati di ACTH e renina ma gli steroidi circolanti sono normali, con aumento della pigmentazione cutanea e mucosa. Tale fase di compenso, dall'insorgenza dell'iperpigmentazione cutanea alla diagnosi di MAA, può durare anche anni.

Studi *post-mortem* riportano come nella corticale surrenalica dei pazienti con MAA ad esito fatale ci siano aree di iperplasia così come aree di distruzione e fibrosi. Da qui l'idea che nell'evoluzione della MAA la distruzione auto-immune sia bilanciata da un'ipertrofia compensatoria ACTH-indotta, che può portare in alcuni pazienti a un declino graduale della funzione cortico-surrenalica. Segue quindi una fase sintomatica, caratterizzata da ridotta secrezione cortico-steroidica basale e stimolata. I pazienti che entrano nello stadio finale della patologia presentano concentrazioni di ACTH molto alte per mesi, tanto che sotto stimolo con ACTH esogeno si assiste tipicamente a un incremento minimo (< 10%) delle concentrazioni di cortisolo, che sono già massimamente stimulate. Il *deficit* mineralcorticoide può precedere quello glucocorticoide.

Storicamente la MAA è stata considerata una patologia uniforme in termini di declino della funzione steroidogenica, destinata, senza terapia medica sostitutiva, a condurre inevitabilmente il paziente alla morte. Tuttavia, sono stati descritti diversi casi di risoluzione spontanea di malattia e prolungata steroideo-indipendenza, a suggerire come l'evoluzione non sia la stessa per tutti i pazienti con MAA. Inoltre, c'è una crescente evidenza che suggerisce la presenza in alcuni pazienti di una preservazione della steroidogenesi surrenalica (indicata come "funzione surrenalica residua"), anche dopo anni dalla diagnosi di MAA.

LO STUDIO

Una revisione recentemente pubblicata (1) ha riassunto le recenti acquisizioni in merito a questo fenomeno, ponendo l'attenzione su 5 aspetti.

1. Cos'è la funzione surrenalica residua?

In uno studio (2) è stata valutata la risposta del cortisolo all'ACTH sintetico (Synacthen 250 µg) in 27 pazienti affetti da MAA, dopo 24 h di terapia con desametasone (in sostituzione della consueta terapia con idrocortisone e fludrocortisone). Anche se nessuno mostrava risposta normale del cortisolo, il 37% dei pazienti aveva valori di cortisolo dosabili fino ad un picco di 100 nmol/L (3.6 µg/dL), a suggerire che può essere non infrequente una funzione surrenalica residua. Questi risultati sono stati recentemente confermati da altri studi con l'utilizzo della spettrometria di massa (3-5). In questi studi sono state anche osservate una secrezione residua di mineralcorticoidi e una correlazione tra le concentrazioni di cortisolo e quelle del precursore 11-desossicortisolo, rendendo quest'ultimo un marcatore potenzialmente utile per la valutazione della steroidogenesi surrenalica residua nei pazienti che continuano ad assumere l'abituale terapia. Interessante notare che, sebbene la steroidogenesi residua totale fosse più comune nei pazienti con storia di malattia più breve, la diagnosi di MAA risaliva a 20 anni o più in 6/84 pazienti con funzione surrenalica residua. Inoltre, la funzione surrenalica residua potrebbe essere differente nei due sessi, con maggiore prevalenza nel sesso maschile (a seconda degli studi, la percentuale di uomini che presentava funzione surrenalica residua variava dal 18 al 40%). Inaspettatamente, la funzione surrenalica residua non correlava con l'assenza di crisi surrenaliche o con una migliore qualità di vita.



Valentina Morelli (morellivale@yahoo.it)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano,
UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico

2. Plasticità della corticale surrenalica e turnover cellulare

È noto da più di 80 anni che l'enucleazione sotto-capsulare del surrene nei roditori è seguita in 4-6 settimane da una rigenerazione della massa surrenalica, con una funzione surrenalica misurabile dopo appena 8 giorni. Questo avviene principalmente sotto stimolo dell'ACTH ipofisario. La somministrazione di glucocorticoidi esogeni dopo l'enucleazione inibisce invece la ricrescita corticale e sopprime la steroidogenesi. Le conoscenze attuali sulla biologia cellulare e sulla steroidogenesi nell'uomo sono limitate e derivano principalmente da osservazioni fatte sul modello murino, che tuttavia presenta differenze significative, sia morfologiche che funzionali, che limitano la possibilità di estrapolazioni tra specie differenti. È tuttavia largamente accettato che le cellule staminali surrenaliche a localizzazione sotto-capsulare, sotto stimolo dell'ACTH proliferano, migrano in modo centripeto e contemporaneamente vanno incontro a una fase di differenziazione zona-specifica. Prima di tutto transitano attraverso la zona glomerulosa, assumendo un fenotipo aldosterone-secernente, quindi nella zona fasciolata dove secernono cortisolo e nella zona reticolare dove secernono androgeni, infine verso uno strato apoptotico che separa la zona reticolare e la midollare surrenalica. Nel topo la transizione completa delle cellule dalla regione sotto-capsulare a quella apoptotica dura circa 100 giorni, con tempi di ripopolazione cellulare sesso-specifici (fino a 9 mesi nel maschio e 3 mesi nella femmina). Queste differenze potrebbero spiegare le differenze tra i sessi osservate nella presenza di funzione surrenalica residua.

3. Funzione surrenalica residua e auto-immunità

Diverse malattie autoimmuni, tra cui il morbo di Basedow e la sclerosi multipla, mostrano fasi di attività e inattività, mentre altre come il diabete mellito di tipo 1 presentano una distruzione auto-immune persistente e irreversibile. Tuttavia, studi recenti riportano una secrezione di C-peptide residua in molti individui, con una maggiore prevalenza nel sesso maschile. Allo stesso modo, nella MAA una minoranza di pazienti non va incontro alla distruzione completa delle cellule steroidogenetiche. Gli autori ipotizzano che la funzione surrenalica residua possa essere espressione di un'attività delle cellule staminali surrenaliche che vengono risparmiate dalla distruzione, perché non esprimono l'enzima 21-idrossilasi o altri enzimi bersaglio dell'attacco auto-immune. La popolazione di cellule staminali surrenaliche avrebbe il potenziale di proliferare e ripopolare la corteccia surrenalica, in particolare se il processo auto-immune viene bloccato da farmaci immuno-modulatori o si risolve spontaneamente. A tal riguardo, sono stati condotti diversi esperimenti nel tentativo di migliorare la steroidogenesi nei pazienti con MAA (6-8). Valutando la risposta allo stimolo con ACTH sintetico in piccoli gruppi di pazienti, si è osservata una remissione di malattia, almeno temporanea, nel 15% dei casi.

4. La funzione surrenalica residua può essere sfruttata per curare la MAA?

La maggior parte dei pazienti con nuova diagnosi di MAA ha concentrazioni di cortisolo che, seppur anomale, sono dosabili con i comuni metodi immuno-enzimatici, a dimostrazione del fatto che tali pazienti al momento della diagnosi hanno ancora una steroidogenesi parzialmente attiva. Nel tentativo di capire se questa funzione residua possa essere preservata, 13 pazienti sono stati trattati con alte dosi di ACTH sintetico, per lo stimolo trofico sulla steroidogenesi, e con rituximab per combattere l'attacco auto-immune (7). In nessun caso si è osservato un ripristino della funzione surrenalica, ma in metà è stato osservato un miglioramento, con valori di cortisolo ancora dosabili nel 30% dei casi a 18 mesi. Questa frequenza di funzione surrenalica residua è maggiore di quella riscontrata spontaneamente negli studi osservazionali, in cui solo il 10% dei pazienti presentava valori di cortisolo > 100 nmol/L (3.6 µg/dL). Per valutare se la steroidogenesi surrenalica fosse ulteriormente recuperabile in corso di malattia, Gan et al (8) hanno provato a somministrare alte dosi di ACTH sintetico in 13 pazienti con MAA diagnosticata da oltre un anno. Tra questi, 2 pazienti con valori dosabili di cortisolo basale hanno risposto migliorando la loro steroidogenesi, tanto da sospendere la terapia sostitutiva, in un caso per più di 8 anni.

5. Possiamo definire quale sia la funzione surrenalica residua utile?

È difficile definire quali siano i valori di funzione surrenalica residua clinicamente utili per i pazienti con MAA. Prima di tutto perché con le moderne metodiche di dosaggio sono misurabili concentrazioni di cortisolo molto basse, che però potrebbero essere né fisiologicamente rilevanti né certamente prodotte dal surrene, dato che è stato riportato che anche altri tessuti (come intestino, timo, polmone, cute ed encefalo) possono produrre piccole quantità di cortisolo. Fino al 10% dei pazienti negli studi osservazionali più ampi ha mostrato valori di cortisolo > 100 nmol/L (3.6 µg/dL), ma non è chiaro come questo possa contribuire alla loro salute. Sono

necessarie casistiche maggiori per valutare se la steroidogenesi residua porti a qualche beneficio.

COMMENTO

Questa revisione solleva questioni di fondamentale importanza. La terapia corticosteroidica sostitutiva è davvero necessaria in tutti i pazienti con MAA? Deve essere assunta inevitabilmente a vita? È utile cercare di preservare una steroidogenesi surrenalica, seppur minima? Alla luce della recente e crescente letteratura, la diffusa convinzione che il processo auto-immune osservato nella MAA porti inevitabilmente e universalmente a un *deficit* completo della steroidogenesi cortico-surrenalica dovrebbe oggi essere messa in discussione. Nel 10% dei pazienti con MAA c'è evidenza, infatti, di una funzione cortico-surrenalica residua, che potrebbe essere identificata anche dopo anni di malattia attraverso, ad esempio, il dosaggio dell'11-desossicortidolo. Questa percentuale può addirittura aumentare dopo stimoli specifici, per esempio con ACTH sintetico. Gli autori sottolineano come non sia ad oggi chiaro se tale condizione porti qualche beneficio, tuttavia, considerando ad esempio i rischi potenziali di un trattamento eccessivo e i limiti delle attuali terapie sostitutive in commercio, appare chiaro che non dovrebbe essere trascurata la presenza di una funzione cortico-surrenalica residua. Molto interessante è inoltre lo spunto offerto sulla plasticità del tessuto surrenalico e sul possibile ruolo delle cellule staminali in questo contesto. Sono necessari sicuramente ulteriori studi, su casistiche più ampie, per poter dare risposte più solide ai quesiti posti.

BIBLIOGRAFIA

1. Pearce SHS, Gan EH, Napier C. Residual adrenal function in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: R61-7.](#)
2. Smans LC, Zelissen PM. Does recovery of adrenal function occur in patients with autoimmune Addison's disease? *Clin Endocrinol* [2011, 74: 434-7.](#)
3. Vulto A, Bergthorsdottir R, van Faassen M, et al. Residual endogenous corticosteroid production in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* [2019, 91: 383-90.](#)
4. Napier C, Allinson K, Gan EH, et al. Natural history of adrenal steroidogenesis in autoimmune Addison's disease following diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 2322-30.](#)
5. Sævik ÅB, Åkerman AK, Methlie P, et al. Residual corticosteroid production in autoimmune Addison disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 2430-41.](#)
6. Gan EH, MacArthur KDR, Mitchell AL, et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement following tetracosactide (ACTH₁₋₂₄) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 111-8.](#)
7. Napier C, Gan EH, Mitchell AL, et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease-effect of dual therapy with rituximab and depot tetracosactide. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e1250-9.](#)
8. Pearce SHS, Mitchell AL, Bennett S, et al. Adrenal steroidogenesis following B lymphocyte depletion therapy in new onset Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: e1927-32.](#)