

FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO NELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione ed epidemiologia

L'introduzione della terapia sostitutiva steroidea nel 1950 ha reso possibile, e soprattutto compatibile con la vita, la gravidanza di donne affette da insufficienza surrenalica. Tuttavia, la gestione dell'insufficienza surrenalica in corso di gravidanza, vista la rarità di tale patologia, deriva da risultati di *case report* e non esistono ancora linee guida in merito. Recentemente è stata pubblicata una **revisione della letteratura**, che fornisce alcune raccomandazioni sulla gestione della terapia dell'insufficienza surrenalica diagnosticata prima della gravidanza e sulla diagnosi di nuovi casi di insufficienza surrenalica in corso di gravidanza.

L'insufficienza surrenalica, sia primaria che secondaria, è una condizione rara (prevalenza di 100-140 casi/1.000.000 abitanti per la forma primaria e 150-280 casi/1.000.000 per quella secondaria). Non esistono dati epidemiologici di prevalenza in gravidanza e quelli esistenti mostrano una distribuzione simile tra forme primarie (44%) e secondarie (45%). Per quanto riguarda l'incidenza, per la forma primaria si riporta circa 1 caso ogni 3000 gravidanze/anno, mentre non esistono dati pubblicati per la forma secondaria.

Nella maggior parte dei casi pubblicati (75.8%), l'insufficienza surrenalica è stata diagnosticata prima della gravidanza.

Concepimento

Per aumentarne le possibilità, è raccomandato di effettuare uno *screening* per la presenza di eventuali comorbilità che possano ridurre la fertilità: insufficienza ovarica precoce e tireopatie autoimmuni nelle forme primarie, altri deficit ipofisari concomitanti nella forma secondaria.

Diagnosi in corso di gravidanza

In una minoranza di casi pubblicati (17.7%), la diagnosi di insufficienza surrenalica viene fatta in corso di gravidanza (8.1% nel I trimestre, 4.8% nel II e III trimestre). La gravidanza si associa spesso a **segni e sintomi** che possono essere **molto simili a quelli dell'insufficienza surrenalica** e quindi la diagnosi differenziale richiede particolare attenzione.

Il **sospetto diagnostico per forma primaria** andrebbe posto in tutte le gravide con storia personale o familiare di patologia autoimmune, presenza di *fatigue*, perdita di peso, vomito, desiderio di cibi salati, iperpigmentazione in aree non esposte al sole (da differenziare con il cloasma gravidico), algie addominali e/o alterazioni elettrolitiche (soprattutto iposodiemia e acidosi metabolica). Talvolta si può manifestare una **crisi di iposurrenalismo acuto** in presenza di situazioni stressanti all'inizio della gravidanza (iperemesi gravidica), infezioni, interventi chirurgici o parto; tale situazione richiede un trattamento di urgenza con idrocortisone, nell'attesa della conferma diagnostica di insufficienza surrenalica.

In presenza di parto complicato da severa emorragia, con persistenza di ipotensione e tachicardia dopo adeguata terapia, deve essere posto il **sospetto di sindrome di Sheehan**, che richiede una valutazione completa della funzionalità antero-ipofisaria.

In pazienti gravide con sospetto clinico di insufficienza surrenalica, al pari della popolazione non gravida, occorre eseguire la determinazione della cortisolemia e dell'ACTH plasmatico al mattino, ma occorre ricordare che **la gravidanza si caratterizza fisiologicamente per iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente ipercortisolismo**.

Il riscontro di valori di **cortisolemia < 5 µg/dL** (138 nmol/L) è considerato **sufficiente per confermare la diagnosi** di insufficienza surrenalica in gravidanza e non richiede ulteriori accertamenti; il riscontro di ACTH aumentato (> 2 volte il limite superiore di riferimento) è sufficiente per definire la forma primaria. In presenza di valori di **cortisolemia compresi fra 5 e 32 µg/dL** (138-883 nmol/L) occorre, invece, effettuare il **test con ACTH 250 µg**. Il *cut-off* della risposta di cortisolo dipende dal trimestre di gravidanza: 25, 29 e 32 µg/dL (690, 800, 883 nmol/L), rispettivamente, nel I, II e III trimestre. Talvolta la risposta al test con ACTH risulta normale in forme secondarie di recente insorgenza. In tali pazienti non è possibile impiegare il test dell'ipoglicemia insulinica, controindicato in gravidanza.



Roberta Giordano (roberta.giordano@unito.it)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,
Dipartimento di Scienze Mediche; Università degli Studi di Torino

Nel sospetto di forma primaria autoimmune, in oltre il 90% dei casi è presente positività degli anticorpi anti-21 idrossilasi. Nel sospetto di forma secondaria è preferibile posticipare dopo il parto qualsiasi valutazione di diagnostica per immagini, a meno che non siano presenti sintomi da compressione del chiasma ottico, nel qual caso si deve eseguire RM ipofisaria senza mdc.

Trattamento e monitoraggio

Occorre **evitare sia il sovra-dosaggio che il sotto-dosaggio** della terapia glucocorticoidea e mineralcorticoidea, per prevenire la crisi surrenalica acuta, evenienza non così rara (incidenza 69% nelle forme primarie).

L'**idrocortisone** è considerato il farmaco **di prima scelta** in corso di gravidanza, come riportato dalla maggior parte della letteratura (78.4% dei casi).

È importante **l'adeguamento della terapia sostitutiva in caso di stress durante tutta la gestazione**, in particolare in presenza di infezioni e iperemesi gravidica.

Considerando l'incremento fisiologico della produzione di cortisolo in corso di gravidanza, si consiglia:

1. il monitoraggio clinico della paziente ogni trimestre;
2. l'eventuale variazione della dose sulla base del decorso della gravidanza stessa;
3. **l'aumento della dose di idrocortisone nel III trimestre, del 20-40%** rispetto alla dose assunta prima della gravidanza.

Per quanto riguarda la **terapia con fludrocortisone** nella forma primaria, considerando l'effetto anti-mineralcorticoideo del progesterone **nel III trimestre**, è consigliato di **augmentarne la dose**, con monitoraggio clinico ed eventuale riduzione in presenza di segni di sovra-dosaggio (ipertensione arteriosa, ipopotassiemia). Va ricordato che la renina non può essere impiegata come marcatore di monitoraggio della terapia con fludrocortisone, a causa della fisiologica attivazione gravidica dell'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Travaglio e parto

Utilizzare idrocortisone a boli di 100 mg ev all'inizio e come pre-medicazione in previsione di parto cesareo, seguito da infusione continua di 100-200 mg/24 h durante il parto, sia per via vaginale che cesareo.

Nell'arco di 24-48 h dopo il parto occorre ritornare alla terapia orale, con progressiva riduzione della dose.

Esito della gravidanza

Non esistono segnalazioni di aumentata mortalità materna, ma esistono dati su possibile ritardo di crescita intra-uterina (4.2%), aumento della frequenza di parto cesareo (89 vs 11.4%), presentazione traversa (15 vs 2.1%) ed emorragie *post-partum* (5.26 vs 1%) rispetto a donne sane. Esistono in letteratura solo alcune segnalazioni, sotto forma di *case report*, di aumentata frequenza di aborto, morte neonatale e parto pre-termine in caso di mancata diagnosi o terapia sostitutiva non adeguata.

Allattamento

Può essere impedito dalla presenza di comorbilità, che vanno diagnosticate, più frequenti nella forma secondaria associata a ipopituitarismo. Non esiste evidenza in letteratura che la terapia sostitutiva glucocorticoidea possa avere effetti negativi sul neonato.

Commento

La diagnosi di insufficienza surrenalica in corso di gravidanza presenta aree di incertezza che gli autori cercano in parte di colmare. A differenza di precedenti raccomandazioni, gli autori non consigliano di differenziare per trimestre anche il livello della cortisolemia basale, ma soltanto la risposta al test con ACTH. La scelta è condivisibile, in quanto tale differenziazione potrebbe creare ulteriori incertezze. In particolare, considerando come sospetti per insufficienza surrenalica, come proposto da un unico studio australiano, livelli di cortisolemia basale < 11, 16.3 e 22 µg/dL (300, 450 e 600 nmol/L) per I, II e III trimestre, rispettivamente, alcune pazienti potrebbe non essere avviate all'esecuzione al test con ACTH e non venire diagnosticate.

Vista la carenza di dati prospettici, che dovrebbero in futuro essere raccolti nell'ambito di registri internazionali, non esistono ancora raccomandazioni certe e basate sull'evidenza sulle misure terapeutiche da adottare durante la gravidanza di una donna affetta da insufficienza surrenalica. Gli autori cercano, sulla base dei pochi dati presenti in letteratura, di fornire alcune raccomandazioni conclusive, ma rimane la perplessità riguardante una gestione terapeutica basata sull'andamento della singola gravidanza, con l'aiuto di pochi elementi oggettivi per valutare la necessità di eventuali aggiustamenti della posologia terapeutica, lasciando al clinico la valutazione di ogni singolo caso.

L'indicazione che l'idrocortisone vada considerato il farmaco di prima scelta in corso di gravidanza è condivisibile, seppure non esistano studi di confronto tra idrocortisone e cortisone acetato, maggiormente impiegato nel nostro paese, in corso di gravidanza. Occorre ricordare che, seppure la raccomandazione degli autori derivi dal preferenziale impiego di idrocortisone in alcuni paesi (da cui è tratta la maggior parte della letteratura valutata), tale farmaco, a differenza del cortisone acetato, è degradato dall'enzima 11 β -HSD tipo 2 placentare e non agisce sul feto.

In conclusione, l'accompagnamento alla gravidanza e durante la gravidanza di una donna con insufficienza surrenalica dovrebbe essere svolto soltanto da centri esperti, prevedendo una gestione multi-disciplinare.

Bibliografia

1. Anand G, Beuschlein F. Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol [2018, 178: R45-53](#).
2. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med [2014, 275: 104-15](#).
3. 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](#).
4. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 1533-40](#).
5. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? Clin Endocrinol (Oxf) [2013, 78: 497-502](#).
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [2016, 101: 3888-921](#).
7. Yuen KCJ, Chong LE, Koch CA. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. Endocrine [2013, 44: 283-92](#).
8. Giordano R. Iposurrenalismo in gravidanza. [Endowiki](#).