

## **Sezione II: Quadri Clinici**



### **3. Iposurrenalismo primario**

Roberta Giordano

---



## Dati Clinici

### Prevalenza/Incidenza

93-140/milione; 4.7-6.2/milione/anno

### Eziologia

- autoimmune (80-90% dei casi): isolata (40%, più frequentemente nel sesso maschile) o parte di una sindrome poliendocrino-autoimmune di tipo 1 o 2 (60%, più frequentemente nel sesso femminile)
- infettiva (TBC, HIV, CMV, miceti)
- infiltrativa (sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi, istiocitosi)
- emorragica (S.di Waterhouse-Friederichsen, terapia anticoagulante, traumi)
- trombotica (LES, panarterite nodosa, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, traumi)
- neoplastica (carcinoma surrenalico, metastasi di tumori extrasurrenalici)
- congenita (adrenoleucodistrofia, iperplasia surrenalica congenita, ipoplasia surrenalica congenita, sindromi familiari da resistenza all'ACTH)
- da farmaci (mitotane, aminoglutetimide, chetoconazolo, mifepristone, etomidate)

### Contesto clinico

Il quadro clinico può manifestarsi, soprattutto in alcune forme (es. emorragica, trombotica) come **crisi iposurrenalica acuta**, condizione di emergenza clinica caratterizzata da disidratazione, ipotensione arteriosa fino allo shock ipovolemico, e gravi alterazioni elettrolitiche; più frequentemente i segni e i sintomi presentano un **esordio graduale** e aspecifico, dovuto alla cronica carenza ormonale.

**Sintomi:** astenia, anoressia, nausea, vomito, ricerca di cibi salati, epigastralgie ed algie addominali, polimialgie diffuse, vertigini; riduzione o perdita della libido (nel sesso femminile).

**Segni:** melanodermia, perdita dei peli pubici e ascellari (nel sesso femminile), ipotensione arteriosa, iposodiemia, iperpotassiemia, anemia, linfocitosi ed eosinofilia, ipercalcemia, ipoglicemia, aumento del TSH.

Nella storia naturale della *forma autoimmune* sono state peraltro descritte 2 fasi pre-cliniche, prive di segni o sintomi, e caratterizzate da alterazioni auto-anticorpali (fase potenziale, stadio 0) o biochimiche/ormonali (fase subclinica, stadio 1, 2 e 3).

In alcune *forme non autoimmuni* può essere presente un deficit secretivo parziale della sola zona fascicolata, con preservata secrezione mineralcorticoide (es. forma infettiva).

### Biochimica

Deficit, completo o parziale a seconda della eziologia, della produzione di ormoni surrenalici da parte della zona fascicolata (glucocorticoidi), glomerulare (mineralcorticoidi) e reticolare (androgeni).

## Esami di base e test dinamici

### Valutazione basale

- Prelievo mattutino (ore 7-9) per cortisolemia (*cf* cap 2a).
- Prelievo mattutino (ore 7-9) per ACTH (*cf* cap 2b), renina o attività reninica (*cf* cap 2c), aldosterone (*cf* cap 2d).
- Prelievo per DHEA-S (*cf* cap 2g).
- Esami anticorpali (di non frequente disponibilità): anticorpi anti-corteccia surrenalica (ACA) e/o anticorpi anti-21-idrossilasi per diagnosi eziologica di forma autoimmune. Gli ACA e gli anti-21-idrossilasi sono immunoglobuline organo-specifiche, dimostrabili rispettivamente mediante tecniche di immunofluorescenza indiretta e di immunoprecipitazione o, più recentemente per gli anti-21-idrossilasi, mediante tecniche immunologiche. Entrambi gli anticorpi riconoscono il loro auto-antigene nell'enzima 21-idrossilasi. Mentre la sensibilità dei due anticorpi è pressoché identica all'esordio della malattia, la sensibilità degli anti-21-idrossilasi è superiore in pazienti con lunga durata di malattia. La specificità diagnostica degli anti-21-idrossilasi è estremamente elevata e la loro presenza costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza corticosurrenalica clinica, in funzione del titolo anticorpale, dell'età del paziente (se presenti in età infantile il rischio a 15 anni è del 100%), del contesto clinico (presenza di altre patologie autoimmuni).

### Valutazione dinamica

- Test ACTH 250 µg per cortisolo (*cf* cap 11d): in pazienti ad alto rischio, in pazienti in fase subclinica di malattia autoimmune (stadio 2).
- La valutazione dinamica con test ACTH 1 µg (*cf* cap 11d) è stata proposta da alcuni Autori in pazienti con forme "mild" o forme subcliniche, ma non è ancora universalmente accettata come test di provata superiorità diagnostica.

## Esami strumentali

Non necessari nelle forme ad eziologia autoimmune; indicati (TAC o RMN) nel sospetto di forme infiltrative, emorragiche o neoplastiche.

### Criteri Diagnostici

- **Valori ridotti di cortisolemia** ( $\leq 3 \mu\text{g/dL} = 80 \text{ nmol/L}$ ) e valori **aumentati di ACTH** ( $> 100 \text{ pg/mL} = 22 \text{ pmol/L}$ ); la determinazione dell'ACTH consente la diagnosi differenziale con l'iposurrenalismo secondario (in cui l'ACTH non è aumentato).
- Valori aumentati di renina o attività reninica plasmatica ( $\text{PRA} > 3.0 \text{ ng/dL/h}$ ) e valori di aldosterone normali o ridotti ( $< 5 \text{ ng/dL}$ ); la determinazione di questi valori è di ausilio nella diagnosi differenziale con la forma secondaria (in cui sono normali).
- In presenza di pazienti ad alto rischio: valutazione dinamica con test ACTH 250 µg (*cf* cap 11d). La valutazione dinamica con test ACTH 1 µg (*cf* cap 11d) è stata proposta da alcuni Autori in pazienti con forme "mild" o forme subcliniche.

## Bibliografia

Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003, 361: 1881-93.

Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoim-

- immune polyendocrine syndrome: autoantibodies, autoantigens, and the applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002, 23: 327-64.*
- Dorin RI, Qualis CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003, 139: 194-204.*
- Falorni A, Nikoshkov A, Laureti S, et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80: 2752-4.*
- Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994, 79: 923-31.*
- Laureti S, Arvat E, Candeloro P, Di Vito L, Ghigo E, Santeusano F, Falorni A. Low dose (1 µg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pre-clinical Addison's disease. Clin Endocrinol 2000, 53: 107-15.*
- Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 1992, 75: 259-64.*



## **4. Sindrome di Cushing surrenalica**

Giorgio Arnaldi

---



## Dati Clinici

### Prevalenza/Incidenza

4-5 casi/milione/anno. Lieve prevalenza nel sesso femminile.

Le **forme subcliniche** sono più frequenti. Eseguendo uno *screening* in pazienti con

- incidentaloma surrenalico (*cfr cap 8*): 5-20%;
- diabete mellito: 1-5%;
- osteoporosi: 5%.

### Eziologia

- Adenoma corticosurrenalico cortisolo-secernente
- Carcinoma corticosurrenalico cortisolo-secernente o a secrezione mista (glucocorticoidi e/o mineralcorticoidi e/o androgeni)
- Iperplasia micronodulare pigmentata (PPNAD), isolata o familiare
- Iperplasia macronodulare ACTH-indipendente (AIMAH), spesso associata ad espressione aberrante di recettori (GIP, adrenergici, LH/ $\beta$ HCG, vasopressina, serotonina)
- Talvolta può comparire nel quadro di un complesso di Carney (PPNAD), nella sindrome di Mc Cune Albright o nella MEN1.

### Contesto clinico

- Obesità centripeta con accumulo del grasso in sedi caratteristiche: gibbo dorsale, regione sovraclaveare, *facies lunaris*
- Cute fragile con facilità alle ecchimosi, strie cutanee *rubrae* e difficoltà di guarigione delle ferite
- Ipotrofia muscolare e miopatia
- Acne ed irsutismo
- Astenia
- Segni di ipogonadismo (oligo/amenorrea, deficit erettile)
- Labilità emotiva, depressione e psicosi
- Iperensione arteriosa
- Intolleranza glucidica o diabete mellito
- Ipotassiemia (nelle forme di ipercortisolismo severo)
- Trombofilia
- Osteopenia/Osteoporosi con aumentato rischio di fratture
- Arresto della crescita somatica (forme pediatriche)
- Immuno-soppressione e facilità alle infezioni

### Biochimica

- Aumento della secrezione di glucocorticoidi surrenalici, principalmente cortisolo, in alcuni casi in associazione agli androgeni, con **perdita del ritmo circadiano**: la secrezione di cortisolo solo in casi particolari è modulabile da fattori esogeni (AIMAH e PPNAD), anche se l'ACTH esogeno mantiene la sua capacità di stimolo

- Soppressione della secrezione di ACTH: l'**ipercortisolismo** è **ACTH-indipendente** e deve essere distinto dalle forme iatrogene (anch'esse ACTH-indipendenti) e dalle forme ACTH-dipendenti
- Molto raramente sono stati descritti casi di **secrezione ciclica**, con alternanza di periodi di ipersecrezione e di normale secrezione.

### Esami di base e test dinamici

- Cortisolo libero urinario delle 24 ore (*cfr cap 2a*): classico test per la diagnosi di ipercortisolismo, che risulta poco affidabile per identificare le forme di ipercortisolismo lieve o subclinico. Valori di CLU superiori a 4 volte il limite massimo di normalità possono essere considerati diagnostici per la sindrome di Cushing. Tutti gli stati di pseudo-Cushing (depressione ed altri disturbi psichiatrici, obesità severa, alcolismo, condizioni cliniche nelle quali vi è attivazione dell'asse HPA in assenza di una vera sindrome di Cushing) possono determinare falsi positivi. Non è attendibile in presenza di compromissione della funzione renale; la sua affidabilità diagnostica risente della completezza della raccolta della diuresi. È raccomandabile ripetere il test in 2-3 occasioni diverse, vista la variabilità giornaliera dell'escrezione di cortisolo.
- Test di inibizione con desametasone a basse dosi (1 mg notturno, o test di Nugent, e test di Liddle I). Il test di Nugent (*cfr cap 11b*) è un semplice test di *screening*, poco costoso ed effettuabile nel paziente ambulatoriale. Il test di Liddle I (*cfr cap 11b*) è più complesso, poiché prevede la somministrazione di 2 mg di desametasone in 2 giorni, ma potenzialmente più specifico. Una cortisolemia <1.8 µg/dL dopo entrambi i test ha una maggiore sensibilità nell'escludere la presenza di una sindrome di Cushing in luogo del tradizionale *cut-off* di 5 µg/dL, ma aumenta la possibilità di falsi positivi.
- Cortisolo sierico notturno (ritmo del cortisolo) (*cfr cap 11a*): viene solitamente determinato alle h 23-24, costituisce un indice precoce e sensibile di ipercortisolismo, poiché riflette la perdita del ritmo circadiano (mentre la cortisolemia del mattino ha scarso significato diagnostico per la sua ampia variabilità). Non vi è ancora accordo su quali siano i limiti di cortisolemia da considerare potenzialmente patologici, anche se la maggior parte degli autori considera un *cut-off* di 7.5 µg/dL quando il prelievo venga effettuato in condizioni usuali di degenza ospedaliera. Il più importante limite del test è che richiede l'ospedalizzazione del paziente.
- Cortisolo salivare notturno (tra le ore 23 e 24) (*cfr cap 11a*): si sta sempre più affermando come test di *screening* dell'ipercortisolismo, poiché è poco costoso, di facile effettuazione (pazienti ambulatoriali) e facilmente ripetibile, anche se un limite al suo utilizzo è la necessità che ogni singolo centro e laboratorio debba validare i valori normali di riferimento in funzione del metodo di misura utilizzato.

☞ **Solo quando la presenza di un ipercortisolismo è stata dimostrata, si procederà alla fase della diagnosi differenziale per identificare l'eziologia della sindrome di Cushing: la valutazione ormonale deve sempre precedere quella radiologica**, dal momento che è elevato il numero di pazienti con masse surrenaliche non secernenti che possono quindi rappresentare delle "trappole" diagnostiche. In altri termini, l'evidenza di una massa surrenalica non rappresenta una prova sicura dell'ACTH-indipendenza della sindrome di Cushing.

- ACTH plasmatico (*cfr cap 2b*): primo test nella diagnosi differenziale della Sindrome di Cushing. ACTH indosabile o < 10 pg/mL al mattino in presenza di ipercortisolismo indica

che la secrezione di cortisolo è primitiva ed autonoma. Tuttavia, i livelli di ACTH possono non essere completamente soppressi e risultare normali in alcuni pazienti con ipercortisolismo subclinico o ciclico. Pazienti con ACTH compreso tra 10 e 20 pg/mL richiedono un test al CRH (*cf. cap 11c*) con misura dell'ACTH.

- Test con CRH (*cf. cap 11c*) non provoca significative modificazioni dei livelli di ACTH e cortisolemia nei pazienti con tumori surrenalici. In particolare, i livelli di picco dell'ACTH risultano < 20 pg/mL.
- Test di inibizione con desametasone ad alte dosi (8 mg notturno o in 48 ore): non sopprime la secrezione di cortisolo nella sindrome di Cushing ACTH-indipendente, ma può causare un aumento paradossale del cortisolo nell'iperplasia surrenalica micronodulare pigmentata (PPNAD), soprattutto se il test viene prolungato per qualche giorno, e talora anche in adenomi surrenalici cortisolo-secerntenti.
- Test per la presenza di recettori aberranti (adrenergici, angiotensina 2, vasopressina, GIP e altri ormoni gastrointestinali, gonadotropine, TSH, PRL, serotonina): possono essere utili nelle iperplasie macronodulari bilaterali del surrene ACTH-indipendenti (AIMAH), ma hanno soprattutto un interesse fisiopatologico e dovrebbero essere riservati a centri di terzo livello.

## Esami strumentali

- TC surreni
- RMN surreni
- Scintigrafia surrenalica con radiocolesterolo (attualmente di difficile esecuzione)

### Criteria Diagnostici (*cf. flow-chart al cap 18a*)

- Valutazione del contesto clinico: non è difficile riconoscere una sindrome di Cushing quando il paziente presenta un quadro clinico classico; è invece difficile riconoscere un ipercortisolismo nelle fasi iniziali o quando si manifesta con una sintomatologia incompleta. Le caratteristiche cliniche dei pazienti possono riflettere non solo l'entità e la durata dell'ipercortisolismo, ma anche la sensibilità individuale al cortisolo ed agli altri steroidi prodotti in eccesso.
- La prima fase diagnostica è necessaria per dimostrare l'ipercortisolismo. Nei casi dove il sospetto clinico è molto forte e la valutazione ormonale è risultata normale, questa andrà ripetuta in un successivo momento.
- La seconda fase serve a dimostrare l'ACTH indipendenza.
- La terza a dimostrare l'origine e la natura della patologia.

## Bibliografia

- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1526-40.
- Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. *Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. Clin Chim Acta* 2008, 388: 5-14.



## **5. Iperaldosteronismo primario**

Mauro Maccario

---



## Dati Clinici

### Prevalenza

Dipende dalla popolazione di riferimento: 3-30% degli ipertesi; 10% circa dei pazienti con ipertensione di nuova diagnosi in centri di riferimento.

### Eziologia

Le due cause principali di iperaldosteronismo Primario (IP) sono:

- adenoma della corticale surrenalica aldosterone-secernente (m. di Conn);
- iperplasia bilaterale della corticale del surrene (iperaldosteronismo primario idiopatico).

Forme più rare:

- carcinoma surrenalico aldosterone-secernente;
- iperaldosteronismo primario familiare di tipo I o iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi (*Glucocorticoid Remediabile Aldosteronism*), che dipende da una particolare modificazione genetica, per cui l'aldosterone viene prodotto nella zona fascicolata sotto regolazione dell'ACTH invece che dell'angiotensina;
- iperaldosteronismo primario familiare di tipo II.

### Contesto clinico

Ipertensione arteriosa, soprattutto se di grado II-III, associata a:

- resistenza al trattamento farmacologico (3 farmaci a dose piena);
- ipopotassiemia, spontanea o provocata:
  - crampi, debolezza e fatica muscolare, parestesie;
  - poliuria, nicturia;
- incidentaloma surrenalico;
- familiarità per eventi cardiovascolari giovanili;
- insorgenza in giovane età senza familiarità ipertensiva.

---

☞ **È importante ricordare che l'ipopotassiemia non è un requisito indispensabile per pensare all'iperaldosteronismo: anzi, nelle casistiche più recenti la maggioranza dei pazienti con iperaldosteronismo non presenta ipopotassiemia.**

---

### Biochimica

Aumento della secrezione di aldosterone non secondario all'attivazione del sistema renina-angiotensina:

- non sopprimibile con:
  - espansione del volume circolante;
  - aumento dell'apporto di sodio;
- scarsamente stimolabile con la restrizione idrica.

Aumento del rapporto tra livelli plasmatici di aldosterone e attività reninica.

## Esami di base e test dinamici

### Primo livello (screening)

- Dosaggio basale di aldosteronemia (*cf*r cap 2d) e attività reninica plasmatica (PRA) (*cf*r cap 2c)
- Valutazione di sodiemia, potassiemia, sodiuria e filtrato glomerulare.

### Secondo livello (conferma)

- Carico idro-salino rapido (test NaCl) (*cf*r cap 11g)
- Somministrazione protratta di sodio (*cf*r cap 11f)
- Test al captopril (*cf*r cap 11h)
- Test al fludrocortisone (*cf*r cap 11i)

Non è possibile, al momento, definire un *gold standard* tra questi test, sebbene il più impiegato nella pratica salina sia il carico salino rapido.

☞ Gli accertamenti diagnostici biochimici per la diagnosi di IP debbono essere fatti:

- dopo aver compensato l'eventuale ipopotassiemia;
- avendo assicurato un normale apporto dietetico di sodio nei giorni precedenti, valutabile con la sodiuria che dovrebbe essere > 150 mEq/24h;
- dopo *wash-out* di almeno 3-6 settimane della terapia farmacologica interferente (diuretici, ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti, clonidina, antagonisti dell'aldosterone, sartani); utilizzare  $\alpha$ -bloccanti e calcio-antagonisti per il controllo dei valori pressori.

## Esami strumentali

- TC surreni con m.d.c. (la RMN non offre vantaggi ed è più costosa, la scintigrafia surrenalica con iodo-colesterolo, peraltro di difficile attuazione, ha una risoluzione spaziale insufficiente per riconoscere la maggior parte degli adenomi)
- Prelievo selettivo dalle vene surrenali per dosaggio di aldosterone e cortisolo (*Adrenal Venous Sampling*, AVS) (*cf*r cap 11k)

### Criteri Diagnostici (*cf*r flow-chart al cap 18b)

- Valutazione del **contesto clinico**.
- **Positività dello screening**: rapporto tra aldosteronemia (ng/dL) e attività reninica (mg/mL/h) (ARR) (*cf*r cap 11e) maggiore di 30-50 in almeno due distinte occasioni.
- **Positività della conferma** di IP:
  - aldosteronemia maggiore di
    - 5-10 ng/dL dopo test infusione NaCl (*cf*r cap 11g), oppure
    - 5-6 ng/dL dopo test con fludrocortisone (*cf*r cap 11i), oppure
  - ARR maggiore di 30 dopo test con captopril (*cf*r cap 11h), oppure
  - aldosteronuria maggiore di 100-150  $\mu$ g/24h dopo somministrazione protratta di sodio (*cf*r cap 11f) (con sodiuria maggiore di 200 mmol/24h).
- **Diagnosi di adenoma** aldosterone-secrente:
  - TC positiva per massa surrenalica;
  - lateralizzazione consensuale dell'ipersecrezione di aldosterone all'AVS (*cf*r cap 11k):

- cortisolemia delle vene surrenali maggiore di 3-5 volte rispetto alla cortisolemia periferica;
- rapporto aldosterone/cortisolo nella vena surrenalica omolaterale maggiore di 2-5 volte il rapporto nella vena controlaterale.

☞ In caso di chiara lesione unilaterale alla TC ed età inferiore a 40 anni, l'AVS non è indispensabile, soprattutto se in presenza di ARR assai elevate e presentazione clinica più grave (ipopotassemia e/o ipertensione grave).

### Bibliografia

- Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008, 26: 613-21.
- Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1366-71.
- Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 220-7.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004, 22: 863-9.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004, 136: 1227-35.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori V M. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3266-81.



## **6. Iperaldosteronismi secondari**

Paolo Limone & Elena Gamarra

---



## 6.1 Iperaldosteronismi secondari

### Generalità

Gli iperaldosteronismi secondari sono situazioni cliniche a diversa patogenesi, che hanno in comune l'attivazione del sistema renina-angiotensina (*cf*r cap 2c) e l'aumento dei livelli circolanti di aldosterone (*cf*r cap 2d).

### Iperensione renovascolare

#### Definizione

Iperensione arteriosa causata da ridotto flusso ematico renale secondario a stenosi di una o di entrambe le arterie renali.

☞ Il riscontro di una stenosi dell'arteria renale (SAR) in un paziente iperteso non indica con certezza la presenza di ipertensione renovascolare (IRV), in quanto per provocare ipertensione la stenosi deve determinare un'ipopertensione sufficiente ad innescare i meccanismi fisiopatologici che conducono allo sviluppo all'ipertensione.

#### Prevalenza/Incidenza

Influenzata dai criteri utilizzati per la diagnosi e dalle caratteristiche della popolazione in esame: in popolazioni non selezionate la prevalenza è 1-10%, ma in pazienti anziani con ipertensione arteriosa grave e/o resistente e con diffuse lesioni aterosclerotiche può arrivare al 30%. Sulla base dei risultati dello studio GIRV (Gruppo Italiano dell'Iperensione Renovascolare) vera IRV è presente nel 6.4% dei pazienti con SAR aterosclerotica e nel 31.3% di quelli con SAR fibrodisplasica.

#### Eziologia

- Stenosi aterosclerotiche (80-85% del totale): di solito ostiali o periostiali, spesso estensione di placche originate nell'aorta; non raramente bilaterali.
- Stenosi fibrodisplastiche (15-20% del totale): più frequenti nelle giovani donne, spesso associate a ptosi renale e lesioni simili a livello dei vasi carotidei e radiali.
- Cause meno comuni: arteriti, aneurismi, neurofibromatosi, trombosi, compressioni esterne (feocromocitomi *cf*r cap 7, tumori, fibrosi retroperitoneale).

#### Fisiopatologia

Nella fase iniziale lo stato ipertensivo è mantenuto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, indotta dalla riduzione della perfusione renale.

A questa fase, ne segue una seconda in cui si ha uno "scappamento" dallo stato di renina-dipendenza, con normalizzazione dei livelli circolanti di renina e di angiotensina II e con espansione del volume plasmatico dovuta alla glomerulosclerosi generatasi nel rene controlaterale. L'espansione della volemia è a sua volta responsabile della riduzione della secrezione di renina.

Livelli di renina-angiotensina “normali” sono da considerarsi inappropriatamente alti in un paziente con ipertensione arteriosa ed espansione del volume plasmatico.

### Contesto clinico

- Ipertensione arteriosa:
  - precoce (< 30 anni), soprattutto nelle donne;
  - di grado moderato-severo a comparsa improvvisa;
  - ad esordio in età avanzata;
  - repentino peggioramento del compenso pressorio in un paziente precedentemente controllato;
  - resistente;
  - con familiarità negativa;
  - retinopatia ipertensiva severa.
- Episodi recidivanti di edema polmonare acuto.
- Aterosclerosi sistemica con:
  - soffi addominali;
  - precedenti eventi cardiovascolari (angina o IMA) o cerebrovascolari (TIA o *ictus*).
- Diabete, dislipidemia, fumo.
- Riscontro ecografico di rene piccolo o asimmetria tra i due reni (differenza > 2 cm).

### Diagnostica biochimica

- Ipotassiemia (anche indotta da diuretici)
- Iposodiemia
- Proteinuria moderata
- Aumento della creatininemia (soprattutto in corso di terapia con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina)
- Aumento di renina (*cf. cap 2c*) e aldosterone (*cf. cap 2d*):
  - le concentrazioni di renina nel sangue periferico possono essere elevate, ma non raramente sono normali, perché la secrezione dal lato stenotico tende a ridursi progressivamente, mentre quella dal rene controlaterale è comunque inibita;
  - la determinazione della renina su sangue prelevato dalle vene renali non ha dimostrato valore diagnostico né predittivo circa il successo della rivascolarizzazione;
  - manovre di stimolazione (test al captopril, *cf. cap 11b*) hanno utilità limitata.

### Diagnostica strumentale

Agli esami morfologici: rene piccolo (o asimmetria > 2 cm)

La *tabella 6.1.1* illustra vantaggi e limiti delle diverse metodiche strumentali disponibili.

**Tabella 6.1.1**

Esame	Vantaggi	Limiti
<b>Ecodoppler arterie renali</b>	<p>Eccellente test di <i>screening</i> della sospetta IRV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• visualizza le arterie renali;</li> <li>• valuta la rilevanza emodinamica di un'eventuale SAR;</li> <li>• consente di valutare l'indice di resistenza delle velocità telediastolica e sistolica massimale, che sembra predire la risposta alla rivascolarizzazione.</li> </ul> <p>È poco costoso e privo di rischi.</p>	<p>Operatore-dipendente.</p> <p>Accuratezza ridotta in soggetti obesi e nella valutazione delle stenosi distali.</p>

<b>Scintigrafia renale con captopril</b>	Il farmaco esalta le asimmetrie della perfusione: il blocco acuto dell'ACE peggiora bruscamente la funzione del rene ischemico, che viene mantenuta dagli alti livelli di angiotensina II. Sensibilità e specificità di circa il 90%.	Sensibilità e specificità si riducono in presenza di insufficienza renale o di SAR bilaterali.
<b>Arteriografia renale</b>	<i>Gold standard</i> per diagnosi di sede, gravità e morfologia della SAR.	Metodica invasiva. Nefrotossicità del m.d.c. Embolia colesterinica. Ematoma in sede di venopuntura.
<b>AngioTC delle arterie renali</b>	Non invasiva.	Accuratezza ridotta per le SAR distali e per la presenza di calcificazioni intramurali. Nefrotossicità del m.d.c.
<b>Angio-RMN</b>	Non invasiva. Impiega m.d.c. meno nefrotossico. Consente anche misurazioni dei flussi.	Accuratezza diagnostica bassa sulle arterie accessorie e nelle stenosi distali.

### Criteri Diagnostici

Sono stati proposti vari criteri diagnostici, soprattutto per gli indici velocitometrici rilevabili con ecocolordoppler: indice di pulsatilità, indice di resistenza, accelerazione, tempo di accelerazione. Non vi è generale accordo circa i *cut-off*, ma questi ultimi due sembrerebbero quelli dotati di maggior accuratezza. Più recentemente, è stato proposto un nuovo indice, l'accelerazione sistolica massima, che sembrerebbe dotato di elevato potere predittivo.

### Tumori secernenti renina

#### Prevalenza/Incidenza

Estremamente rari (descritti 50 casi in letteratura).

#### Eziologia

Tumori di piccole dimensioni, composti da cellule juxtaglomerulari secernenti renina (cd emangiopericitomi)

#### Contesto clinico

Ipertensione in pazienti relativamente giovani (per lo più < 25 anni).

Evidenza di tumore renale.

#### Diagnostica biochimica

Livelli elevati di renina (*cfr cap 2c*) ed aldosterone (*cfr cap 2d*)

#### Diagnostica strumentale

- TC
- RMN

### Sindrome di Bartter

#### Prevalenza/Incidenza

Rara

**Eziologia**

In alcuni casi è causata da una mutazione inattivante del gene codificante per il cotrasportatore renale Na-K-2Cl.

**Fisiopatologia**

Tubulopatia con perdita di sali, derivante da un difetto nella conservazione renale di sodio e/o cloro.

Il quadro di iperaldosteronismo è complicato da:

- eventuale presenza di un difetto nel trasporto tubulare dello ione  $Mg^{2+}$ , con conseguente riscontro di valori di magnesio urinario  $> 1 \text{ mEq}/24 \text{ ore}$  e di ipomagnesemia;
- possibile accentuazione dell'ipopotassiemia provocata da un difetto renale della preservazione del potassio.

**Contesto clinico**

- Insorgenza abitualmente in età infantile.
- Assenza di edemi e di ipertensione arteriosa (talora addirittura ipotensione).
- Sintomi neuro-muscolari da ipopotassiemia.

**Diagnostica biochimica**

- Ipototassiemia severa associata a potassiuria  $> 30 \text{ mmol}/24 \text{ ore}$ .
- Sodiuria  $> 100 \text{ mmol}/24 \text{ ore}$ .
- Severo iperaldosteronismo con alcalosi ipopotassiemica (alti livelli di bicarbonato).
- Aumento sostanziale della renina.
- Ipercalciuria.

**Sindrome di Gitelman****Eziologia**

Tubulopatia autosomica recessiva, conseguente a mutazioni che comportano una perdita di funzione del cotrasportatore renale Na-Cl sensibile ai tiazidici e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

**Contesto clinico**

Ipotensione arteriosa.

La sindrome di Gitelman tende a comparire più tardi rispetto alla sindrome di Bartter e ad avere un decorso più lieve.

**Diagnostica biochimica**

- Perdita renale di sodio.
- Ipototassiemia con alcalosi (alti livelli di bicarbonato).
- Ipomagnesemia.
- Escrezione urinaria di calcio ridotta (in contrasto con la sindrome di Bartter).

## 6.2 Pseudoiperaldosteronismi

### Definizione

Quadri clinici di ipertensione arteriosa che simulano l'iperaldosteronismo primitivo (*cf* cap 5), poiché sul piano bioumorale sono caratterizzati da ipopotassiemia e soppressione della secrezione di renina, ma che si differenziano fisiopatologicamente dall'iperaldosteronismo primitivo in quanto la secrezione di aldosterone è soppressa o comunque sensibilmente ridotta.

### Classificazione

Lo pseudoiperaldosteronismo può essere sostenuto da diversi meccanismi.

- Eccesso di mineralcorticoidi diversi dall'aldosterone (DOC, ecc):
  - difetti enzimatici surrenalici ( $17\alpha$ -idrossilasi e di  $11\beta$ -idrossilasi) (*cf* cap 9);
  - rari tumori surrenalici DOC-secernenti;
  - abuso di sostanze ad azione simil-mineralcorticoide (derivati fluorurati del cortisolo).
- Aumentata disponibilità di cortisolo a livello del tubulo renale:
  - sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi (AME):
    - congenita (di tipo I e II);
    - acquisita: eccessivo consumo di liquirizia;
  - tumori ectopici ACTH secernenti.
- Altri meccanismi (s. di Liddle).

### Eccesso di mineralcorticoidi diversi dall'aldosterone

#### ECCESSO DI DESOSSICORTICOSTERONE (DOC)

##### Eziologia

- Tumori surrenalici secernenti DOC (rare descrizioni in letteratura).
- Difetti enzimatici della steroidogenesi surrenalica (*cf* cap 9), dovute a mutazioni ereditate come caratteri autosomici recessivi dei geni che codificano  $11\beta$ -idrossilasi e  $17\alpha$ -idrossilasi.

##### Biochimica

Il DOC esercita effetto mineralcorticoide simile all'aldosterone (*cf* cap 2d).

I difetti enzimatici comportano una ridotta sintesi di cortisolo, i cui bassi livelli inducono ipersecrezione di ACTH che, sua volta, stimolando la corteccia surrenalica determina un accumulo dei precursori a monte del blocco enzimatico ed esalta la steroidogenesi nelle vie non interessate dal blocco enzimatico (*cf* cap 1 e 9).

Nel **deficit di  $17\alpha$ -idrossilasi** il blocco interessa sia la via biosintetica del cortisolo sia quella degli androgeni, e quindi vi è uno *shift* a favore della biosintesi dei mineralcorticoidi. L'ipertensione è dovuta all'eccesso di DOC; i livelli di aldosterone (la cui biosintesi non dovrebbe

essere bloccata) sono variabili, ma per lo più risultano ridotti, perché gli effetti sodio-ritentivi delle grandi quantità di DOC sopprimono la secrezione di renina e, secondariamente, dell'aldosterone stesso.

Nel **deficit di 11 $\beta$ -idrossilasi** il blocco interessa la via biosintetica del cortisolo e quella dei mineralcorticoidi alla tappa che prevede la trasformazione di DOC in corticosterone, e lo *shift* è a favore della biosintesi degli androgeni. L'ipertensione è dovuta all'eccesso di DOC e si associa a bassi livelli di renina e di aldosterone.

### Fisiopatologia

Nella fase iniziale lo stato ipertensivo è mantenuto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, indotta dalla riduzione della perfusione renale.

A questa fase, ne segue una seconda in cui si ha uno "scappamento" dallo stato di renina-dipendenza, con normalizzazione dei livelli circolanti di renina e di angiotensina II e con espansione del volume plasmatico dovuta alla glomerulosclerosi generatasi nel rene controlaterale. L'espansione della volemia è a sua volta responsabile della riduzione della secrezione di renina.

**Tabella 6.2.1.**  
**Forme di SAG che provocano ipertensione arteriosa**

Enzima	Ormoni carenti	Quadro clinico	17OHP	DOC	Aldo
<b>11<math>\beta</math>-idrossilasi</b>	Cortisolo Corticosterone Aldosterone	♀: virilizzazione	↑↑↑	↑↑	↓
<b>17<math>\alpha</math>-idrossilasi</b>	Cortisolo Testosterone Estradiolo	♂: incompleta mascolinizzazione ♀: amenorrea primaria	↓↓	↑↑	↓ N ↑

### MINERALCORTICOIDI ESOGENI

Sono generalmente derivati fluorurati del cortisolo contenuti in prodotti per uso topico (spray nasali, pomate) che, assorbiti e penetrati nel circolo sistemico, esercitano azione mineralcorticoide. Fortunatamente molti di questi prodotti sono oggi fuori commercio e sostituiti con altri a scarsa azione mineralcorticoide.

### Aumentata disponibilità di cortisolo a livello renale

### SINDROME DA APPARENTE ECCESSO DI MINERALCORTICOIDI CONGENITA

#### Eziologia

- AME tipo I: disordine autosomico recessivo caratterizzato da deficit dell'enzima 11 $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) localizzato a livello dei tubuli renali, dove normalmente converte il cortisolo nel metabolita inattivo cortisone.
- AME tipo 2: pochi pazienti con quadro clinico e bioumorale di AME non hanno un difetto di conversione del cortisolo a cortisone, bensì una riduzione della trasformazione del cortisolo in altri metaboliti inattivi, a causa del deficit dell'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi. Il meccanismo dell'ipertensione è comunque uguale a quello del deficit di 11 $\beta$ -HSD2.

#### Patogenesi

In presenza di deficit di 11 $\beta$ -HSD2 il cortisolo non viene trasformato in cortisone, ma rimane pienamente attivo, andando ad occupare massicciamente i recettori per i mineralcorti-

coidi: questo determina ritenzione sodica, perdita di potassio ed ipertensione arteriosa, con soppressione completa della secrezione di renina e di aldosterone.

### Contesto clinico

- Ipertensione arteriosa grave con danno d'organo ad insorgenza nella prima infanzia
- Basso peso neonatale
- Ipercalciuria
- Nefrocalcinosi

### Esami ormonali

- Livelli soppressi di renina e di aldosterone
- Cortisolemia e ACTH normali (perché il difetto è solo a livello renale)
- Incremento del rapporto cortisolo libero urinario/cortisone libero urinario (livelli di norma 0.3-0.5, nell'AME di entrambi i tipi > 5). Questo indice è assai più sensibile del rapporto (tetraidrocortisolo + allo-tetraidrocortisolo)/tetraidrocortisone, che è elevato solo nell'AME tipo 1.

## SINDROME DA APPARENTE ECCESSO DI MINERALCORTICOIDI ACQUISITA

### Eziologia

Abuso di liquirizia

### Patogenesi

L'acido glicirretinico contenuto nella liquirizia blocca l'attività dell'enzima 11 $\beta$ -HSD2. Il meccanismo dell'ipertensione è quindi lo stesso dell'AME (aumentata disponibilità di cortisolo ai recettori per i mineralcorticoidi del tubulo renale).

### Contesto clinico

Ipertensione arteriosa

### Esami ormonali

Livelli soppressi di renina e aldosterone

### Esami ormonali

Si basa sul dato anamnestico di assunzione di elevate quantità di liquirizia

## Aumentata disponibilità di cortisolo da ipersecrezione

### Eziologia

Tumori ectopici ACTH-secernenti

### Patogenesi

Le quantità massicce di cortisolo (generalmente superiori a quelle riscontrate in pazienti con S. di Cushing da altre cause, *cfr cap 4*) non possono venire adeguatamente smaltite dalla 11 $\beta$ -HSD2 e dalla 5 $\alpha$ -reduttasi. Il cortisolo in eccesso si lega quindi ai recettori dei mineralcorticoidi, esercitando un effetto di ritenzione sodica, aumentata escrezione di potassio, soppressione di renina e di aldosterone.

**Contesto clinico**

S. di Cushing in cui, rispetto alla sindrome da altre cause, prevalgono gli effetti catabolici e l'ipertensione con ipopotassiemia.

**Esami ormonali**

- Bassi livelli di renina (*cfr cap 2c*) e di aldosterone (*cfr cap 2d*)
- Livelli elevati di cortisolo (*cfr cap 2a*) e generalmente molto elevati di ACTH (*cfr cap 2b*)
- Netta elevazione del rapporto cortisolo libero urinario/cortisone libero urinario.

**Sindrome di Liddle****Eziologia**

È una rarissima sindrome autosomica dominante conseguente alla mutazione della subunità  $\beta$  o  $\gamma$  del canale epiteliale per il sodio amiloride-sensibile, sito nella porzione distale del nefrone, che comporta una iperattivazione costitutiva del trasporto epiteliale di sodio.

**Patogenesi**

Questa mutazione comporta un aumento del riassorbimento di sodio, in quanto mantiene il canale aperto per un tempo maggiore e/o incrementa la densità di canali presenti nella membrana.

Il risultato è un incremento del riassorbimento di sodio ed una riduzione della capacità di escrezione dell'elettrolita in risposta all'espansione del volume plasmatico.

**Contesto clinico**

Iperensione arteriosa con potassiemia ridotta o, più infrequentemente, normale.

**Esami ormonali**

La renina e l'aldosterone plasmatici risultano soppressi.

**Bibliografia**

- Morganti A, Gruppo di studio SIIA. Iperensione renovascolare. *Iperensione Prev Cardiovascolare*, 2003, 10: 136-8.
- Radermacher J, Haller H. The right diagnostic workup: investigating renal and renovascular disorders. *J Hypertens* 2003, 21 (Suppl 2): s19-24.
- Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, Van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2001, 135: 401-11.
- Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001, 334: 431-42.
- Baldelli M, Veglio F, Arosio E, Cataliotti A, Valvo E, Morganti A. New intrarenal echo-doppler velocitometric indices for the diagnosis of renal artery stenosis. *Kidney Int* 2006, 69: 580-7.
- Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH. Endocrine Hypertension. In "Williams Textbook of Endocrinology", Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS Eds, Saunders, NY, 2003: 552-85.

# 7. Feocromocitoma

Anna Pia

---



## Dati Clinici

### Prevalenza/Incidenza

La prevalenza nei pazienti ipertesi è di 0.2-0.4%.

L'incidenza nella popolazione generale è di 2-8 casi/milione/anno.

Maggior frequenza nella 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> decade di vita; non differenze significative tra i 2 sessi.

### Eziologia

**Tumore neuroendocrino di derivazione dalla cresta neurale** in grado di produrre catecolamine; benigno nell'85-90% dei casi.

In base all'origine distinguiamo:

- feocromocitoma surrenalico (80-85% dei casi): origina dalla midollare del surrene;
- feocromocitoma extra-surrenalico o paraganglioma (15-20% dei casi): origina dai gangli associati al sistema nervoso simpatico, localizzati in sede para-aortica/peri-cavale a livello addominale o mediastinico, o in corrispondenza della biforcazione dell'iliaca (organo dello Zuckerkandl); più raramente ha sede nel tessuto perineale, nella vescica o nell'uretere.

Può essere presente nel contesto di sindromi ereditarie: MEN 2, Von Hippel Lindau, neurofibromatosi tipo 1 e sindrome del paraganglioma/feocromocitoma (SPG 1, SPG 4).

Il feocromocitoma generalmente produce sia adrenalina che noradrenalina, con prevalente secrezione di NA. La secrezione prevalente o isolata di A è rara ed è tipica di forme surrenaliche, specie casi associati a MEN 2. Il feocromocitoma associato a sindrome VHL può produrre esclusivamente NA. Estremamente rari sono i casi secernenti dopamina, secrezione più frequentemente associata ad un fenotipo maligno.

### Contesto clinico

- Cefalea\*
- Cardiopalmo\*
- Sudorazione\*
- Pallore\*
- Ipertensione parossistica\*
- Ipertensione persistente
- Ipotensione ortostatica
- Nausea, vomito
- *Flushing*
- Calo ponderale
- Astenia
- Ansia, tremori
- Iperglicemia
- Incidentaloma surrenalico<sup>#</sup>
- Sintomi neurologici compressivi<sup>§</sup>
- Sindromi familiari (MEN II, VHL, NF1, SPG)<sup>@</sup>

\* Sintomi tipici delle **crisi parossistiche**, legate a un brusco rilascio delle catecolamine.

- # Una percentuale variabile dal 5 al 15% delle masse surrenaliche di riscontro occasionale sono feocromocitomi, e oltre la metà di questi non causano ipertensione
- § Sono tipici dei paragangliomi del capo-collo, che sono non secernenti
- @ Anche in queste condizioni può mancare l'ipertensione

### Biochimica

**Aumentata secrezione di catecolamine** (epinefrina e/o norepinefrina, talora anche dopamina) e dei loro metaboliti (metanefrine e acido vanilmandelico).

☞ Valori aumentati di catecolamine si riscontrano frequentemente in condizioni fisiopatologiche di iperattività del sistema simpatico e per cause iatrogene (*cfr cap 2e*).

### Esami di base e test dinamici

- Metanefrine plasmatiche libere frazionate (metanefrina, normetanefrina). Sono il test con maggiore sensibilità, ma specificità subottimale, sono di difficile attuazione e ancora poco disponibili.
- Metanefrine urinarie frazionate (metanefrina, normetanefrina/24h). Hanno il miglior rapporto sensibilità/specificità.
- Catecolamine plasmatiche e urinarie (epinefrina, norepinefrina, dopamina) (*cfr cap 2e*). Alcuni autori suggeriscono di associare il dosaggio delle catecolamine urinarie alle metanefrine frazionate urinarie per aumentare la sensibilità dello *screening*.
- Acido vanilmandelico urinario (VMA): non deve essere usato come test iniziale perché poco sensibile (falsi negativi nel 40% dei casi); ha una buona specificità (99% nelle forme familiari). L'impiego delle catecolamine e del VMA è diminuito negli ultimi anni, dopo l'introduzione nella pratica clinica delle metanefrine urinarie.
- Cromogranina A: è immagazzinata e co-secreta con le catecolamine ed è aumentata nell'80% dei casi di feocromocitoma, ma è meno sensibile e specifica delle metanefrine. Alcuni autori suggeriscono di associare il dosaggio di cromogranina A alle metanefrine frazionate plasmatiche per aumentare la specificità dello *screening*.
- Test alla clonidina per catecolamine o metanefrine plasmatiche (*cfr cap 11b*).
- Test di stimolo con glucagone, che non è raccomandato per il rischio di indurre crisi ipertensive.

Il **dosaggio delle metanefrine**, specie **plasmatiche**, è più sensibile di quello delle catecolamine nella diagnostica del feocromocitoma. Le metanefrine, infatti, sono prodotte in modo costante e rilasciate indipendentemente dalle catecolamine, che invece possono essere secrete da parte del tumore in modo intermittente o in quantità limitate.

### Esami strumentali

- TC/RMN addome: in caso di negatività, estensione a collo, torace e pelvi
- Scintigrafia con <sup>123</sup>I-MIBG
- Octreoscan, <sup>18</sup>F-Fluorodopamina PET, FDG-PET, cateterismo venoso: in casi selezionati.

### Criteria Diagnostici (cfr flow-chart al cap 18c)

La **diagnosi del feocromocitoma è biochimica**; gli **esami strumentali** servono **solo** per la ricerca della sede **dopo** che sia stata fatta **la diagnosi**.

- Il **test iniziale** dovrebbe includere il dosaggio delle **metanefrine plasmatiche libere o urinarie**, o entrambe se possibile. Non c'è ancora consenso se il test migliore nella fase di *screening* sia il dosaggio plasmatico o quello urinario.
- Le **metanefrine plasmatiche libere** sono il test più sensibile; valori normali permettono di escludere il feocromocitoma (fanno eccezione solo tumori molto piccoli e "silenti"), ma non infrequenti sono i falsi positivi.
- Il **dosaggio delle metanefrine urinarie** è meno sensibile, ma ha una elevata specificità (99.7%). Il test dovrebbe essere utilizzato nello *screening* dei pazienti a basso rischio (pazienti sintomatici, con *flushing*, ipertensione non controllata, incidentaloma surrenalico). Occorre comunque tener conto della possibilità di falsi negativi (es. riduzione *clearance* renale, raccolta urinaria incompleta) e di falsi positivi (es. condizioni di stress e interferenza da parte di farmaci, in particolare  $\beta$ -bloccanti).
- **Valori di metanefrine (o catecolamine) plasmatiche o urinarie superiori a 3-4 volte il limite massimo di normalità sono diagnostici** quasi nel 100% dei casi.
- Elevazioni di metanefrine plasmatiche o urinarie di entità minore sono di più difficile interpretazione: per ridurre i falsi positivi è necessaria la concomitante determinazione delle catecolamine/metanefrine urinarie oppure il dosaggio della cromogranina A, a seconda del test impiegato in prima battuta; nei casi dubbi può essere utile eseguire il test dinamico alla clonidina (cfr cap 11l).

### Bibliografia

- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 92-102.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005, 366: 665-75.
- Lenders JWM, Pakac K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002, 287: 1427-34.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2656-66.
- Algeciras-Schimnic A, Preissner CM, Young WF, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 91-5.
- Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4533-9.



## **8. Incidentaloma surrenalico e carcinoma**

Giuseppe Reimondo

---



Il termine **incidentaloma surrenalico** si applica alle masse di diametro superiore a 1 centimetro scoperte occasionalmente in corso di esame radiologico effettuato per condizioni cliniche non associate al sospetto di patologia surrenalica. La gestione del paziente con incidentaloma surrenalico sta diventando un problema di salute pubblica, dal momento che il riscontro occasionale di masse surrenaliche è sempre più frequente in una popolazione che sta progressivamente invecchiando e che può avere accesso a tecnologie radiologiche avanzate.

## Dati Clinici

### Prevalenza/Incidenza

La prevalenza media degli incidentalomi surrenalici in casistiche autoptiche è di circa il 2% (range 1-8.7%) ed aumenta con l'età: <1% a 30 anni, 7-10% >70 anni.

In casistiche cliniche il picco di incidenza è dalla 5° alla 7° decade.

È verosimile che la prevalenza dell'incidentaloma surrenalico sia stata sottostimata in casistiche radiologiche, poichè la maggior parte degli studi sono stati condotti con strumentazioni TC ormai obsolete. In un recente studio effettuato con TC ad alta risoluzione, è stata riscontrata una frequenza del 4.2% di masse surrenaliche benigne in soggetti di età superiore a 55 anni.

### Eziologia

La definizione incidentaloma surrenalico può essere applicata a **differenti patologie**, che presentano la stessa modalità di riscontro. Nello studio multicentrico osservazionale italiano che includeva 1004 pazienti, di cui 380 sottoposti a chirurgia, le diagnosi anatomo-patologiche più frequenti sono state: adenoma (52%), carcinoma (12%), feocromocitoma (11%) e mielolipoma (8%). Ovviamente, in una coorte chirurgica risultano sovrastimati la frequenza del carcinoma e del feocromocitoma, mentre in casistiche raccolte in ambiente medico la grande maggioranza degli incidentalomi surrenalici è rappresentata da adenomi.

### Contesto clinico

Molti adenomi surrenalici di riscontro occasionale presentano un'autonomia funzionale, che si può associare ad una cronica, sebbene modesta ipersecrezione di cortisolo (**sindrome di Cushing subclinica**). È tuttora controverso se questa condizione comporti un aumentato rischio cardiovascolare, in analogia alla sindrome di Cushing classica. Vi sono diversi studi caso-controllo che dimostrano un'associazione con l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica, o predisposizione all'osteoporosi, con conseguente incremento del rischio di fratture vertebrali.

Il rischio di **progressione** verso una sindrome di Cushing manifesta risulta minimo: in alcuni pazienti si può addirittura osservare una regressione delle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, suggerendo che l'eccesso di secrezione del cortisolo possa presentare un andamento intermittente.

Il sempre più comune riscontro (occasionale) di masse surrenaliche sta portando in parallelo ad una maggior frequenza di carcinoma cortico-surrenalico. Quando scoperto in modo inat-

teso, il carcinoma è solitamente non secernente, o secerne steroidi precursori. Comunque, il laboratorio ha un ruolo di secondaria importanza rispetto alle tecniche radiologiche (vedi dopo) nel porre il sospetto diagnostico, sebbene livelli elevati di 17-OHP e/o DEAS possano favorire la diagnosi. Si tratta solitamente di masse di grosse dimensioni ma, sebbene il diametro correli positivamente con il rischio di malignità, il parametro più importante per sospettare la malignità è l'elevata densità della massa. Altri fattori che possono far aumentare il sospetto sono la giovane età e la presentazione con dolore addominale. Poiché un esame radiologico non mirato può non cogliere il potenziale maligno di una lesione di piccole dimensioni (< 4 cm), è consigliabile la ripetizione di una TC senza mdc nell'arco di 3-6 mesi per evidenziare l'atteggiamento accrescitivo, che deve portare all'intervento chirurgico. **Nel sospetto di carcinoma cortico-surrenalico è sempre indicato l'intervento chirurgico, mentre è da proscrivere la biopsia surrenalica, che è metodica pericolosa, può favorire la metastatizzazione lungo il decorso dell'ago e ha un'accuratezza diagnostica insoddisfacente.**

### Biochimica

Non essendo l'incidentaloma una sindrome, ma un raggruppamento "di comodo" di patologie sottostanti eterogenee, non vi è un quadro univoco, ma quello relativo alle diverse patologie, che vanno indagate ed escluse.

### Esami di base e test dinamici

- **Feocromocitoma:** va sempre eseguito uno *screening* biochimico volto ad escluderlo (*cf* cap 7) qualunque sia il quadro radiologico, e anche se il paziente è normoteso, poiché può presentarsi con quadri radiologici e clinici atipici, soprattutto qualora si prospetti l'indicazione chirurgica o all'agobiopsia.
- **Iperaldosteronismo:** se il paziente è iperteso occorre effettuare il relativo *screening* biochimico (*cf* cap 5).
- **Sindrome di Cushing subclinica (SCS):** è una condizione eterogenea, dimostrata nel 5-20% degli adenomi clinicamente inapparenti, a seconda dei protocolli di valutazione utilizzati. Sono stati adottati differenti criteri biochimici, da soli o in combinazione, per la definizione della SCS, ma al momento non esiste una strategia diagnostica ottimale.
  - Al fine di fornire uno *standard*, una recente *consensus* ha raccomandato l'uso del test di soppressione con desametasone 1 mg (*cf* cap 11b) quale *screening* per la SCS, utilizzando la tradizionale soglia di 5 µg/dL per il cortisolo post-desametasone.
  - Più recentemente, sono state proposte due differenti strategie:
    - la riduzione della soglia a 1.8 µg/dL, che può identificare un numero maggiore di pazienti con SCS, ma ha tuttavia il limite di un eccesso di falsi positivi;
    - l'utilizzo di test di conferma con dosaggi maggiori di desametasone (3 o 8 mg).

Al momento, i dati sono controversi, ma riteniamo prudente considerare la soglia più restrittiva, oppure considerare la presenza di almeno due alterazioni concomitanti dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (ACTH ridotto, non soppressione dopo desametasone 1 mg, cortisolemia 24 ore elevata, cortisolo sierico o salivare a mezzanotte elevato).

### Esami strumentali

Nel caso di una massa surrenalica di riscontro occasionale la prima preoccupazione è di escludere una neoplasia maligna, primitiva o secondaria, e la valutazione radiologica è la chiave della diagnosi differenziale.

- TC: l'esame senza mdc rappresenta la metodica più efficace in termini costi-benefici (*cfr tab 8.1*)
- RMN: ha specificità maggiore della TC nella diagnosi di feocromocitoma surrenalico. La maggior parte dei feocromocitomi appaiono marcatamente iperintensi in T2 (più intensi di carcinoma corticosurrenalico primitivo o metastasi).
- Scintigrafia surrenalica:
  - il tracciante  $^{131}\text{I}$ -meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG), specifico per il tessuto cromaffine, fornisce informazioni sulla localizzazione anatomica e sulla caratterizzazione funzionale del tumore. La sensibilità di questa tecnica (78%) è inferiore rispetto a quella di TC o RMN, ma la specificità è decisamente superiore (100%). La scintigrafia con MIBG potrebbe essere utile nei pazienti con immagini radiologiche e dati biochimici non dirimenti e quando si sospetta un feocromocitoma maligno o multifocale.
  - La scintigrafia con iodo-colesterolo (NP 59) è stata impiegata per differenziare le lesioni adenomatose (che appaiono "calde", cioè che captano il tracciante) da quelle non adenomatose ("fredde", senza captazione), e per evidenziare l'autonomia funzionale degli adenomi corticali. Lo sviluppo delle altre tecniche radiologiche unitamente alla laboriosità della metodica, che richiede multiple scansioni in diversi giorni, l'esposizione ad elevate dosi di radiazioni e, soprattutto, la scarsa risoluzione spaziale della metodica, ne hanno grandemente ridotto l'impiego.
- FDG-PET: è una metodica che si sta progressivamente affermando per la differenziazione tra lesioni benigne (che non captano il tracciante) e maligne (che appaiono come zone di intensa captazione), sebbene il feocromocitoma possa captare il tracciante.

**Tabella 8.1**  
**Diagnosi differenziale TC delle masse surrenaliche**

Patologia	Dimensioni	Margini	Struttura
<b>Adenoma corticale</b>	generalmente $\leq 4$ cm	profilo regolare con margini ben definiti	contenuto omogeneo e ipodenso ( $\leq 10$ unità Hounsfield senza mdc o $\leq 30$ HU con mdc)
<b>Carcinoma corticale</b>	generalmente $> 4$ cm	profilo irregolare con possibile coinvolgimento di tessuti e/o organi adiacenti, o metastasi	emorragia e necrosi intra-tumorale, contenuto disomogeneo e iperdenso
<b>Feocromocitoma</b>	qualunque dimensione (generalmente $>3$ cm)	ben definiti	aree cistiche intratumorali, contenuto disomogeneo e iperdenso
<b>Mielolipoma</b>	qualunque dimensione, generalmente $>3$ cm	ben definiti	contenuto omogeneo e ipodenso ( $\leq 40$ HU senza mdc)

### Criteria Diagnostici

Sono quelli relativi alle diverse patologie:

- ipercortisolismo (*cfr cap 4*)
- iperaldosteronismo (*cfr cap 5*)
- feocromocitoma (*cfr cap 7*).

## Bibliografia

- Ross NS. *Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. Endocrinol Metab Clin North Am* 1994, 23: 539-46.
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest* 2006, 29: 298-302.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 637-44.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev* 2004, 25: 309-40.
- Reincke M. *Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29: 42-56.
- Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 998-1003.
- Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4872-8.
- Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, et al. *Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2237-41.
- Young WF. *The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med* 2007, 356: 601-10.

## **9. Sindromi Adreno-Genitali**

Antonio Stigliano & Vincenzo Toscano

---



## Generalità

È un gruppo di patologie genetiche, dipendenti dal difetto di una delle tappe biosintetiche della steroidogenesi (*cf. cap 1*). La maggior parte è di interesse eminentemente pediatrico. Alcune caratteristiche sono comuni a tutto il gruppo:

- trasmissione autosomica recessiva;
- **ipocortisolismo relativo con aumento dell'ACTH** (per la mancanza del *feed-back* negativo) e quindi **esaltata sintesi dei precursori o degli ormoni la cui via biosintetica è intatta**;
- **ambiguità dei genitali femminili** (mentre quelli maschili possono essere interessati in vario modo) nelle forme classiche;
- **velocità di crescita staturale aumentata nell'infanzia**, ma precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento e **bassa statura nell'adulto**;
- livelli bassi di aldosterone (mentre quelli di renina sono differenti a seconda dei tipi).

Le tabelle 9.1 e 9.2 mettono a confronto in modo sinottico le caratteristiche cliniche e biochimiche di tutte queste sindromi.

## Deficit di 21-idrossilasi (forma classica)

### Prevalenza/Incidenza

È la forma più frequente, con grande variabilità in rapporto all'etnia e all'area geografica.

### Eziologia

Si associa ad un particolare aplotipo del sistema HLA (A3, Bw47, DR7 e Bw60).

Il difetto enzimatico deriva da delezioni o mutazioni puntiformi in omozigosi o in eterozigosi composta (mutazioni uguali o diverse in loci differenti) del gene CYP21A2.

### Contesto clinico

Si identificano gradi diversi della malattia in rapporto alla severità del difetto genetico.

- La **forma più grave, con perdita salina**, si contraddistingue per un fenotipo caratterizzato in entrambi i sessi da:
  - disidratazione con ipotensione e possibile shock ipovolemico per perdita salina da deficit di ormoni mineraloattivi verso la fine della 1° o nella 2°-3° settimana di vita, oppure durante i primi anni di vita in coincidenza di situazioni stressanti;
  - ambiguità dei genitali:
    - nella femmina chiusura delle grandi labbra (aspetto scrotale) e ipertrofia clitoridea;
    - nel maschio aumento di dimensioni del pene;
  - orientamento del comportamento sessuale di tipo maschile.
- Alla **forma meno grave**, senza perdita salina, corrisponde un fenotipo con semplice virilizzazione, spesso di non precoce individuazione per l'esordio più tardivo:
  - nella femmina gradi diversi di ambiguità genitale alla nascita, fino ad un aspetto appa-

- rente di un maschio ipospadico e criptorchide; pubarca precoce ed eventuale ipertrofia clitoridea; irsutismo, acne, disturbi del ciclo mestruale, infertilità;
- nel maschio iperpigmentazione dello scroto alla nascita, pubarca prematuro con sviluppo del pene in contrasto con il volume testicolare che rimane di tipo prepuberale, sviluppo delle masse muscolari (aspetto di macrogenitosomia).
  - In entrambi i sessi, la **pubertà** compare in forte anticipo, a causa di una precoce sensibilità ipotalamica indotta dagli aumentati livelli circolanti di androgeni.

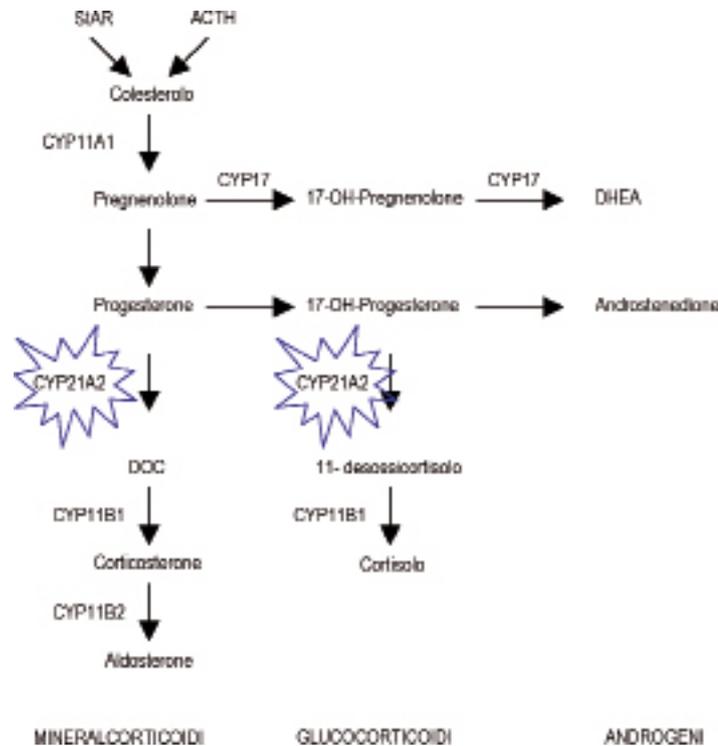


Figura 9.1

### Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento di androgeni (testosterone, DHEA-S, androstenedione), 17-OH-progesterone. Solo nella forma con perdita di sali si ha aumento di renina e potassio e diminuzione di sodio. Il test all'ACTH (*cf. cap 11d*) non è necessario se i valori di 17-OH-progesterone sono già molto elevati (circa 1000 ng/dL) in condizione di base.

Può essere eseguita l'analisi molecolare del gene CYP21A2, che dimostra delezioni o mutazioni puntiformi in omozigosi o in eterozigosi composta.

Nel caso di genitore affetto è opportuno effettuare la diagnosi prenatale sul feto mediante analisi del DNA estratto dai villi coriali.

### Criteri Diagnostici

- Comparsa di sintomi secondari a deficit di aldosterone (sindrome da perdita di sale) nel periodo neonatale (verso la fine della prima settimana di vita o nella 2°-3° settimana) e durante i primi anni di vita in coincidenza di situazioni stressanti.
- Anamnesticamente possono risultare familiari affetti da irsutismo, disturbi mestruali, pubertà anticipata e bassa statura finale.
- La forma con semplice virilizzazione, senza perdita salina, può essere sospettata più tardivamente e presenta caratteristiche cliniche diverse fra femmina e maschio.

- La diagnosi differenziale va posta con le altre forme di Sindrome Adrenogenitale e con il pubarca prematuro idiopatico: l'incremento annuale dell'età ossea è maggiore rispetto all'età cronologica ( $\Delta BA/\Delta CA = 3.2 \pm 0.6$ ), mentre nel pubarca prematuro è intorno all'unità o poco superiore ( $\Delta BA/\Delta CA = 1.03 \pm 1.1$ ).

## Bibliografia

- Miller WI. Genetic, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 241-6.
- Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997, 12: 511-5.
- Premawardhana LDKE, Hunhest IA, Read GF. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 1997, 46: 327-32.
- Dacau-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1570-5.
- Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, et al. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: Results of CYP21 molecular genetic analysis. *J Pediatr* 1997, 131: 328-31.
- Olney RC, Mougey EB, Wang J, et al. Using real-time, quantitative PCR for rapid genotyping of the steroid 21-hydroxylase gene in a north Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 735-41.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Lancet* 2005, 365: 2125-36.

## Deficit parziale di 21-idrossilasi (forma non classica)

### Prevalenza/Incidenza

La prevalenza varia a seconda del gruppo etnico (0.3% nei bianchi americani, 1.6% negli slavi, 1.9% negli spagnoli, 3.7% negli ebrei dell'Est europeo).

### Eziologia

Si associa ad un particolare aplotipo del sistema HLA (B14 e DR1).

Il difetto enzimatico deriva da mutazioni puntiformi in eterozigosi del gene CYP21A2.

### Contesto clinico

- Nella femmina acne pre- e post-puberale, alopecia androgenetica, oligomenorrea, amenorrea primitiva o secondaria, modesta ipertrofia clitoridea.
- In entrambi i sessi pubarca prematuro.

### Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento degli androgeni e dei loro precursori della via  $\Delta 4$  e  $\Delta 5$ .

Esami di **1° livello**: dosaggio di androgeni (testosterone, DHEA-S, androstenedione) e 17-OH-progesterone (valori < 200 ng/dL escludono la diagnosi).

Esami di **2° livello**: test con ACTH (*cf. cap 11d*) (da eseguire se 17-OH-progesterone 200÷500 ng/dL); analisi molecolare del gene CYP21A2, che dimostra conversioni o mutazioni puntiformi in eterozigosi.

### Criteria Diagnostici

- Sia nel maschio che nella femmina il deficit parziale dell'enzima comporta la comparsa di segni e sintomi di iperandrogenismo meno importanti rispetto a quelli che caratterizzano la forma classica. È assente la perdita salina.
- Anche la storia anamnestica di questa forma può risultare positiva per irsutismo, disturbi mestruali, pubertà anticipata e bassa statura finale.
- In entrambi i sessi l'incremento annuale dell'età ossea è maggiore rispetto all'età cronologica.
- L'iperandrogenismo di origine surrenalica va monitorizzato e trattato, poichè molte donne sviluppano secondariamente un iperandrogenismo di origine ovarica, fino al quadro completo di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).
- La diagnosi differenziale va posta con tutte le forme di irsutismo/virilismo nella femmina e con la pseudopubertà precoce di origine surrenalica nel maschio.

### Bibliografia

Pang S, Clark A. *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. Screening* 1993, 2: 105-39.

White PC, Speiser PW. *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev* 2000, 21: 245-91.

Merke DP, Bornstein SR. *Congenital Adrenal Hyperplasia. Lancet* 2005, 365: 2125-36.

### Deficit di 11-idrossilasi

#### Prevalenza/Incidenza

È la seconda causa di sindrome adrenogenitale.

#### Etiologia

Difetto del gene CYP11B1.

#### Contesto clinico

- Nella femmina genitali ambigui (clitoridomegalia, chiusura delle grandi labbra), oligomenorrea, irsutismo
- Nel maschio ambiguità dei genitali con aumento di sviluppo del pene, pubertà precoce, acne
- In entrambi i sessi ipertensione arteriosa e ipopotassiemia.

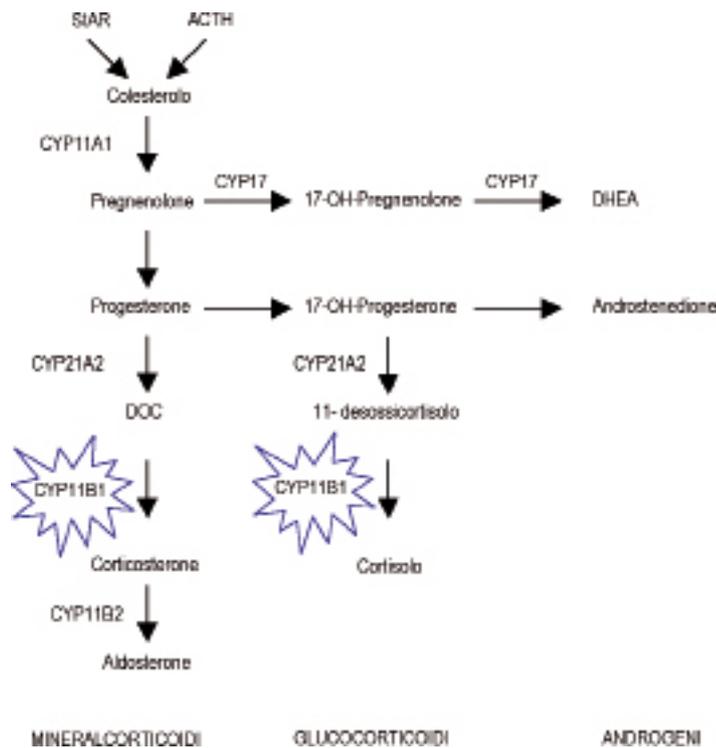


Figura 9.2

### Esami di base e test genetici

Aumento degli androgeni e dei loro precursori della via  $\Delta^4$  e  $\Delta^5$  (testosterone, DHEA-S, androstenedione, 17-OH-progesterone), di 11-desossicorticosterone e 11-desossicortisolo. Diminuzione di renina e potassio, perché, pur in assenza di aldosterone, il DOC ha azione mineraloattiva, quindi aumenta l'escrezione di potassio, sopprime la renina e causa ipertensione. Può essere eseguita l'analisi molecolare del gene CYP11B1, che dimostra delezioni o mutazioni puntiformi.

### Criteri Diagnostici

- L'ipertensione e l'ipopotassiemia sono le manifestazioni cliniche più evidenti che distinguono questa forma dal difetto di 21-idrossilasi.

### Bibliografia

- Cathelineau G, Brerault JL, Fiet J, et al. Adrenocortical 11-beta-hydroxylation defect in adult women with postmenarcheal onset of symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 287-91.
- Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 222-9.
- Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, et al. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 840-8.
- Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, et al. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 4552-6.

White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11-beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev* 1994, 15: 421-38.

Krone N, Riepe FG, Gotze D, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency: functional characterization of two novel point mutations and a three-base pair deletion in the CYP11B1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3724-30.

## Deficit di 3-β-Idrossi-Steroido-Deidrogenasi

### Prevalenza/Incidenza

Raro nella popolazione caucasica.

### Eziologia

Difetto completo (forma classica) o parziale (non classica) dell'enzima 3-β-idrossi-steroido-deidrogenasi di tipo II, espresso nelle gonadi e nel surrene, per delezioni, mutazioni puntiformi o inserzioni.

### Contesto clinico

- Nella femmina modesto grado di virilizzazione alla nascita, pubarca prematuro, irsutismo, oligomenorrea.
- Nel maschio ambiguità dei genitali (ipospadia, femminilizzazione, criptorchidismo alla nascita).
- In entrambi i sessi disidratazione per perdita salina alla fine della prima settimana di vita neonatale (nella forma classica).

### Biochimica

- Aumento degli androgeni e dei loro precursori della via Δ5.
- Ridotta produzione di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e androgeni Δ4: la formazione periferica degli steroidi della via Δ4 (androgeni in particolare, come androstenedione) è possibile e questo può essere responsabile della virilizzazione della femmina, ma non è sufficiente a mascolinizzare il maschio.

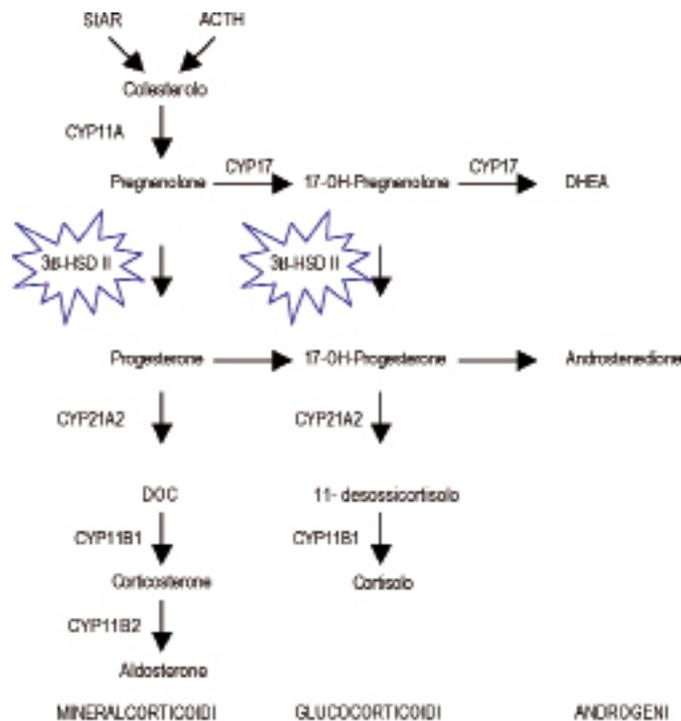


Figura 9.3

### Esami di base, test dinamici e test genetici

Esami di **1° livello**: dosaggio di 17-OH-progesterone (generalmente normale o modicamente elevato), 17-OH-pregnenolone (> 300 ng/dL, con rapporto 17-PGN:17OHP >3), DHEA, DHEA-S (> 700-800 ng/dL, con rapporto DHEA/DHEA-S > 5-6).

### Esami di 2° livello

- test con ACTH (*cf. cap 11d*), dopo il cui stimolo
  - 17-OH-pregnenolone > 1500 ng/dL (vn < 966 ng/dL)
  - rapporto 17-PGN/17OHP > 9.5 (vn 4.2 ± 2)
  - rapporto 17-PGN/cortisolo 68 ± 24 (vn 29 ± 11).
- analisi molecolare del gene 3-β-HSD BII, che dimostra delezioni, mutazioni puntiformi o inserzioni.

### Criteri Diagnostici

- La forma classica è riconoscibile per la crisi di disidratazione da perdita salina, in età neonatale, anche se questo pone dei dubbi interpretativi rispetto al difetto completo di 21-idrossilasi, soprattutto nella femmina.
- La diagnosi differenziale nei confronti della SAG da deficit di 21-idrossilasi è più facile dopo il periodo neonatale. Tuttavia tassi di 17OHP > 5000 ng/dL in 4°-5° giornata di vita indicano un deficit di 21-idrossilasi; al contrario valori elevati, che tendono a ridursi durante le prime settimane di vita depongono per un deficit di 3-β-idrossi-steroido-deidrogenasi.
- Nel maschio l'ambiguità dei genitali esclude il difetto di 21-idrossilasi, anche in presenza di valori plasmatici elevati di 17OHP.
- La forma parziale va considerata nella diagnostica differenziale del pubarca prematuro, specie in quei soggetti in cui durante un anno di osservazione la maturazione ossea procede più velocemente della crescita staturale con perdita progressiva della prognosi della statura definitiva.

## Bibliografia

- Pang S, Levine LS, Stoner E, et al. Non salt-losing congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency with normal glomerulosa function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 808-18.
- Pang S, Lerner AJ, Stoner E. Late-onset adrenal steroid 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60: 428-39.
- Mason JI. The 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trend Endocrinol Metabol* 1993, 6: 199-203.
- Simard J, Rheume E, Sanchez R, et al. Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Mol Endocrinol* 1993, 7: 716-28.
- Lutfallah C, Wang W, Mason JI, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2611-22.
- Codner E, Okuma C, Iniguez G, et al. Molecular study of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 957-64.

## Deficit di 17 $\alpha$ -idrossilasi / 17,20 liasi

### Prevalenza/Incidenza

Molto rara.

### Eziologia

Difetto isolato a carico dell'enzima 17 $\alpha$ -idrossilasi o dell'enzima 17,20 liasi. Più comunemente il difetto coinvolge ambedue le attività enzimatiche, per mutazioni del gene CYPc17 che codifica per il citocromo microsomiale P450c17.

### Contesto clinico

- Nella femmina mancato pubarca o amenorrea
- Nel maschio ambiguità dei genitali con gradi diversi di pseudoermafroditismo, mancato pubarca o ritardo puberale con comparsa di ginecomastia
- Ipertensione ed ipopotassiemia

### Biochimica

- A livello surrenalico aumento dei livelli di desossicorticosterone e corticosterone, ridotta produzione di androgeni
- A livello gonadico ridotta sintesi di androgeni e di estrogeni
- Ipototassiemia

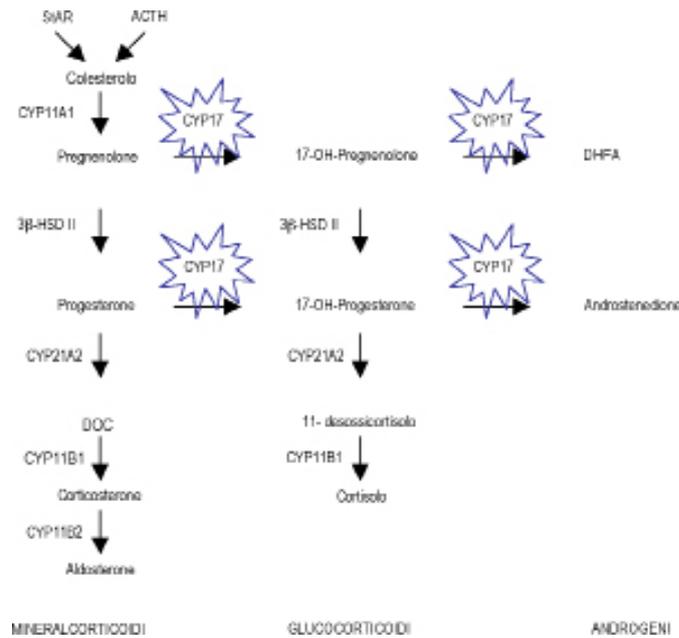


Figura 9.4

### Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento di corticosterone, DOC, progesterone, pregnenolone, diminuzione di testosterone (non stimolabile dopo hCG), renina, DHEA, DHEA-S, 17-OH-progesterone, androstenedione.

È possibile eseguire l'analisi molecolare del gene CYPc17, che dimostra mutazioni puntiformi.

#### Criteria Diagnostici

- In entrambi i sessi il pubarca è assente o fortemente ritardato.
- Nel maschio è frequente il riscontro di ginecomastia e ambiguità genitale.

#### Bibliografia

- Winter JSD, Couch RM, Muller J, et al. Combined 17-hydroxylase and 17,20-desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 309-16.
- Fardella CE, Hum DW, Homokij J, Miller WL. Point mutation of Arg 440 to His in cytochrome P450 c17 causes severe 17 alfa hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 160-4.
- Kater CA, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alfa hydroxylase deficiency. *Endocr Metab N Amer* 1994, 23: 341-57.
- Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Nat Genet* 1997 17: 201-5.
- Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 2004, 363: 2128-35.

## Sindrome adrenogenitale lipoidea congenita

### Prevalenza/Incidenza

Molto rara in Europa e Nord America, nei Paesi Asiatici la sua prevalenza è di circa 1:300.000 nati.

### Eziologia

Il più grave tra i difetti della steroidogenesi surrenalica. Il difetto è a carico della proteina mitocondriale di regolazione acuta della steroidogenesi per mutazioni puntiformi del gene StAR.

### Contesto clinico

Insufficienza surrenalica severa (vomito, diarrea, disidratazione, iponatremia, ipopotassiemia).

### Biochimica

Mancata sintesi di tutte le classi degli ormoni steroidei.

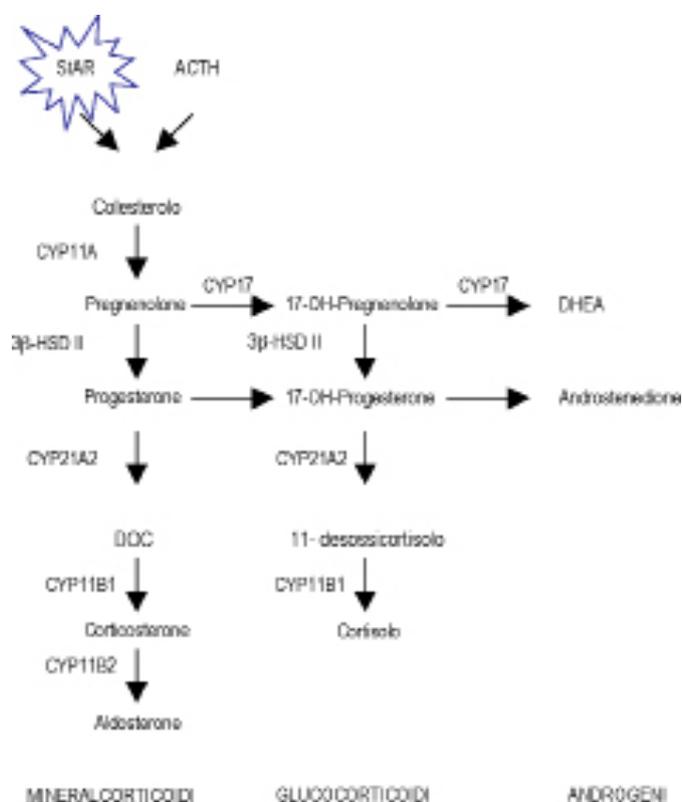


Figura 9.5

### Esami di base e test genetici

Sono aumentate le gonadotropine (oltre all'ACTH) e indosabili tutti gli steroidi. L'analisi molecolare del gene StAR dimostra mutazioni puntiformi

#### Criteria Diagnostici

- Questa condizione andrebbe considerata nei neonati con segni e sintomi gravi di insufficienza surrenalica o pseudoermafroditismo nel genotipo maschile.
- La diagnosi è confermata dalla assenza di attività biosintetica surrenalica e gonadica.

**Bibliografia**

Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995, 267: 1828-31.

Sugawara T, Holt JA, Driscoll D, et al. Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 4778-82.

Bose HS, Sugawara T, Strauss III JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996, 335: 1870-9.

Fujieda K, Okuhara K, Abe S, et al. Molecular pathogenesis of lipoid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003, 85: 483-9.

**Tabella 9.1**  
**Riassunto sulle principali caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle sindromi adreno-genitali**

deficit	gene	frequenza	disidratazione e shock	genitali ambigui	ipertensione
<b>21-idrossilasi</b>	CYP21A2	1:15.000 (95% SAG)			-
<b>con perdita sali</b>			+	femmina	
<b>senza perdita sali</b>			-	femmina	
<b>parziale</b>		1:14.200	-		
<b>11-idrossilasi</b>	CYP11B1	1:100.000	-	femmina	+
<b>3βOH-steroido-deidrogenasi</b>	3-β-HSD BII	rara < 3% SAG	+	maschio	-
<b>17α-idrossilasi / 17,20 liasi</b>	CYPc17	1:150.000	-	maschio	+
<b>Iperplasia lipoidea congenita</b>	StAR	1:300.000	+	maschio	-

**Tabella 9.2**  
**Riassunto sulle principali caratteristiche biochimiche delle sindromi adreno-genitali**

deficit	Na	K	PRA	17OHP (ng/dL)	testosterone (ng/dL)	Androstenedione (ng/dL)	DHEA-S (ng/dL)	DOC	17-PGN (ng/dL)	Test ACTH
<b>21-idrossilasi</b>				> 200 (spesso > 1000)	> 70	↑	↑			Non necessario se 17OHP molto alto
<b>con perdita sali</b>	↓	↑	↑					↓	↓	
<b>senza perdita sali</b>	=	=	=					=	=	
<b>parziale</b>	=	=	=	> 300 (spesso > 500)	> 200	=↑	=	=	17OHP > 800-1500	
<b>11-idrossilasi</b>	=	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑	=↑	17OHP > 1000
<b>3βOH-steroido-deidrogenasi con perdita sali</b>	↓	↑	↑	=↑	↓	↓	>700-800	↓	> 300	17-PGN > 1500 17-PGN/17OHP > 9.5 17-PGN/cortisolo 68±24
<b>17α-idrossilasi / 17,20 liasi</b>	=	↓	↓↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	Non indicato
<b>Iperplasia lipoidea congenita</b>	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Non indicato



# **10. Resistenza ai glucocorticoidi**

Maria Chiara Zatelli

---



È una sindrome genetica dovuta ad una ridotta azione dei glucocorticoidi a livello tissutale. Poiché la resistenza completa è incompatibile con la vita, i casi clinicamente osservati sono forme di resistenza solo parziale.

## Dati Clinici

### Prevalenza/Incidenza

Rara: sono state descritte meno di 20 famiglie e qualche caso sporadico di resistenza congenita generalizzata parziale ai glucocorticoidi.

### Eziologia

Mutazioni **genetiche** che determinano un ridotto numero di recettori per i glucocorticoidi (GR) o ne alterano la funzione.

I glucocorticoidi, infatti, esplicano le loro azioni a livello tissutale interagendo con il proprio recettore nucleare, il GR, con l'intervento regolatorio di numerose altre molecole, dette "co-attivatori" e "co-repressori". Esistono due isoforme di GR, che differiscono nella porzione carbossi-terminale della proteina:

- GR $\alpha$  è il recettore attivo;
- GR $\beta$  è la forma inattiva, che non lega i glucocorticoidi e funziona come molecola dominante negativa, cioè frena l'attività di GR $\alpha$ .

Le mutazioni identificate possono essere riscontrate in omozigosi o eterozigosi, determinando diverse anomalie e grande variabilità nella manifestazione clinica:

- ridotta capacità di attivare il GR;
- ridotta capacità di legare i glucocorticoidi;
- ritardo nella traslocazione nucleare del recettore;
- anomalie nell'interazione con co-attivatori;
- *splicing* alternativo.

Inoltre, è possibile che la sindrome sia causata da alterazioni della fosforilazione del GR o mutazioni di "co-attivatori" e "co-repressori". In alcuni casi non è stato ancora possibile identificare il difetto genetico alla base della sindrome.

La sindrome da resistenza ai glucocorticoidi può anche essere **acquisita** a causa di:

- neoplasie (sindrome da ACTH ectopico, sindrome di Nelson, malattie linfoproliferative);
- altre patologie associate (depressione maggiore, asma, artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, epatite autoimmune, AIDS);
- assunzione di farmaci (mifepristone, chemioterapici).

### Contesto clinico

La resistenza generalizzata ai glucocorticoidi determina un'esagerata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con aumento compensatorio dei livelli di cortisolo ed ACTH, che mantengono il ritmo circadiano e la responsività agli stress. L'ipersecrezione di ACTH determina iperplasia surrenalica ed incremento nella produzione anche degli steroidi surrenalici ad

attività mineralcorticoide (cortisolo, deossicorticosterone, corticosterone) o androgena (androstenedione, DHEA, DHEA-S).

### Contesto clinico

Nonostante gli elevati livelli plasmatici di cortisolo, non si riscontrano i segni tipici dell'ipercortisolismo (*cf* cap 4). Inoltre, a causa dell'eccesso di androgeni, la massa ossea può risultare aumentata, al contrario di quanto si riscontra nella sindrome di Cushing.

L'aumento dei mineralcorticoidi provoca ipertensione arteriosa, alcalosi ipocaliémica ed astenia.

L'aumento degli androgeni surrenalici provoca:

- nelle donne virilizzazione (acne, irsutismo, recessione bitemporale dei capelli, oligo-amenorrea, infertilità);
- nei bambini genitali ambigui e pubertà precoce;
- negli uomini oligospermia ed infertilità.

I pazienti possono essere anche asintomatici.

I pazienti con resistenza ai glucocorticoidi non sviluppano gli effetti collaterali della terapia steroidea, anche ad alte dosi.

### Biochimica

Aumento dei livelli di cortisolo sierico ed urinario.

Livelli di ACTH normali o alti, con ritmo circadiano e responsività agli stress conservati.

I livelli di cortisolo restano elevati dopo test di soppressione con desametasone.

Aumento dei livelli di androgeni surrenalici e di mineralcorticoidi ACTH-dipendenti.

## Esami di base e test dinamici

### Primo livello

- Valutazione dei livelli plasmatici basali di ACTH (*cf* cap 2b) e cortisolo (*cf* cap 2a).
- Valutazione dei livelli di cortisolo libero urinario (*cf* cap 2a).
- Test di soppressione con desametasone (1-8 mg) (*cf* cap 11b).
- Valutazione dei livelli degli androgeni surrenalici (DHEA, DHEA-S, androstenedione) (*cf* cap 2g) e dei mineralcorticoidi ACTH-dipendenti (deossicortisone, corticosterone, praticabile solo in pochi laboratori).

### Secondo livello (praticabili solo in centri di riferimento)

- Valutazione dell'incorporazione di timidina e studi di *binding* del desametasone in leucociti periferici o fibroblasti in coltura
- Analisi genetica delle mutazioni del GR

☞ Entrano in diagnosi differenziale forme lievi di sindrome di Cushing (*cf* cap 4); pseudo-Cushing (ansia generalizzata, depressione, alcolismo); condizioni associate ad elevati livelli di CBG; ipertensione arteriosa da eccesso di mineralcorticoidi (*cf* cap 5 e 6); irsutismo idiopatico; sindrome dell'ovaio policistico; iperplasia surrenalica congenita (*cf* cap 9).

## Esami strumentali

- TC surreni
- Valutazione della densità minerale ossea

### Criteria Diagnostici

- Valutazione del **contesto clinico** e della **storia familiare**
- Elevati livelli di cortisolo con ACTH normale o alto
- Elevati livelli di cortisolo libero urinario
- **Assenza di segni e sintomi di ipercortisolismo**
- Mancata soppressione al test con desametasone
- Elevati livelli di DHEA, DHEA-S, androstenedione
- Elevati livelli di deossicortisone, corticosterone
- Ghiandole surrenaliche normali o iperplastiche all'indagine TC

### Bibliografia

- Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1563-72.
- Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann New York Acad Sci* 2004, 1024: 168-81.
- Charmandari E, Kino T, Ichijo T, et al. Functional characterization of the natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutants hGRalphaR477H and hGRalphaG679S associated with generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006, 91: 1535-43.
- Russcher H, Smit P, van Rossum EF, et al. Strategies for the characterization of disorders in cortisol sensitivity. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006, 91: 694-701.
- van Rossum EF, Lamberts SW. Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20: 611-26.
- Karl M, Lamberts SW, Koper JW, et al. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians* 1996, 108: 296-307.

