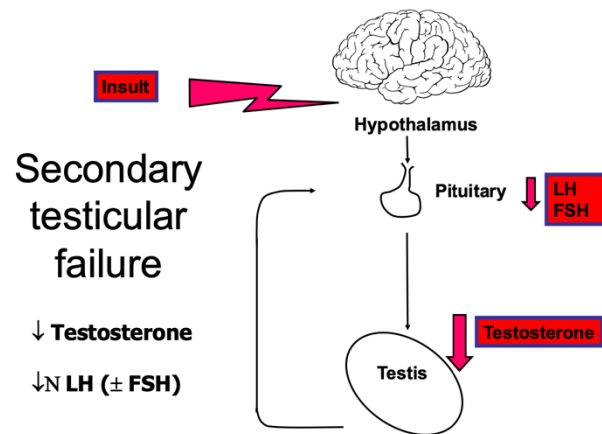


Ipogonadismo II

(centrale)

Visto l'ultima volta l'ipogonadismo maschile primario passiamo al secondario, cui cause sono tutte quelle condizioni che determinano un insulto ipotalamico-ipofisario. Ciò che fa la differenza sono i livelli di gonadotropine, l'LH e FSH che, mentre nell'ipogonadismo primario sono alte, nel secondario sono basse o inappropriatamente normali.



Nelle forme secondarie riconosciamo tutta una serie di problematiche congenite, come la sindrome di Kallman, caratterizzata da anosmia [*nds: perdita dell'olfatto*], aspetto che può essere indagato a livello clinico facendo annusare al soggetto boccettine con diversi odori anche se le nuove analisi genetiche hanno sostituito queste prove cliniche. Ci sono pannelli genetici che permettono lo screening dei diversi geni più frequentemente coinvolti in questo tipo di patologie. Se non si trova nulla è anche possibile eseguire il sequenziamento dell'intero genoma. L'orientamento clinico si continua a fare ma con questa nuova era è sicuramente secondario.

Tra gli ipogonadismi ipogonadotropi troviamo diverse condizioni sindromiche che non tratteremo dato che sono prettamente di ambito specialistico.

Come per quanto riguarda il sesso femminile, la maggior parte degli ipogonadismi ipogonadotropi sono acquisiti. Le cause sono le stesse: macroadenomi ipofisari, lesioni neoplastiche ipotalamiche, malattie infiltrative ipofisarie, l'iperprolattinemia, già citata quando abbiamo parlato della prolattina, capace di ridurre la secrezione di LH e FSH portando ad ipogonadismo centrale. Altra causa è l'uso di steroidi, quindi cortisonici esogeni, tipici delle malattie infiammatorie croniche intestinali, ma anche patologie endogene da eccesso di glucocorticoidi come la sindrome di Cushing. Gli steroidi anabolizzanti sono un problema piuttosto frequente, soprattutto per quanto riguarda i giovani che frequentano palestre. Anni

CLASSIFICAZIONE DEGLI IPOGONADISMI IPOGONADOTROPI

CONGENITI

- Sindrome di Kallman
- I.I. idiopatico isolato od associato ad altri deficit ipofisari
- Mutazione del recettore del GnRH
- Deficit isolato di LH (s. eunuco fertile)
- Deficit isolato di FSH
- Deficit di pro-ormone convertase 1 (PC1)

ASSOCIATO A SINDROMI CONGENITE

- S. Di Laurence-Moon-Biedl
- S. Di Prader-Willi
- S. Di Rud (ittiosi congenita)
- Ipoplasi surrenale congenita
- S. di Edwards

ACQUISITI

- Cause organiche
- Panipituitarismo
- Idiopatico
- Tumori ipofisari o ipotalamici
- Miscellanea
- Malattie granulomatoze e.g. sarcoidosi
- Vasculiti
- Emocromatosi, siderosi da trasfusione
- Infarto ipofisario
- Trauma, radiazione
- Ipofite autoimmune
- Iperprolattinemia
- Disordini sistemici, Malattie croniche
- Deficit nutrizionali o anoressia
- Obesità morbigena
- Farmaci: Glucocorticoidi, opioidi, steroidi anabolizzanti

fa sono stati effettuati studi di tossicologia forense per valutare non solo la prevalenza di anabolizzanti nelle palestre ma anche la prevalenza di anabolizzanti mascherati all'interno degli integratori. L'utilizzo cronico di sostanze come testosterone e derivati ancora più potenti porta a ipogonadismo centrale per via dell'effetto a feedback sul centro regolatore.

Talvolta si va a cercare l'LH e l'FSH proprio per capire, quando vi è il dubbio, se ci sia un abuso esogeno di steroidi: nel momento in cui si trova ipogonadismo centrale l'ipotesi è supportata. In questo caso la sospensione dell'anabolizzante può essere difficile perché sin tanto che il soggetto assume la sostanza i livelli di testosterone rimangono alti, nel momento dell'interruzione però il sistema centrale è bloccato e si manifesta l'ipogonadismo.

Nella pratica clinica, nel caso ci fosse il sospetto di ipogonadismo, cosa bisogna fare?

Il dosaggio del testosterone, il dosaggio delle SHBG anche se nell'uomo non è sempre indicata ma ci sono tante condizioni che alterano questo valore quindi se ci fosse la possibilità di effettuare il dosaggio sarebbe da fare così da permettere il calcolo del testosterone libero e quindi il testosterone biodisponibile.

Chiaramente bisogna dosare anche l'LH e l'FSH così da capire se il testosterone basso è dovuto ad un ipogonadismo primario o secondario.

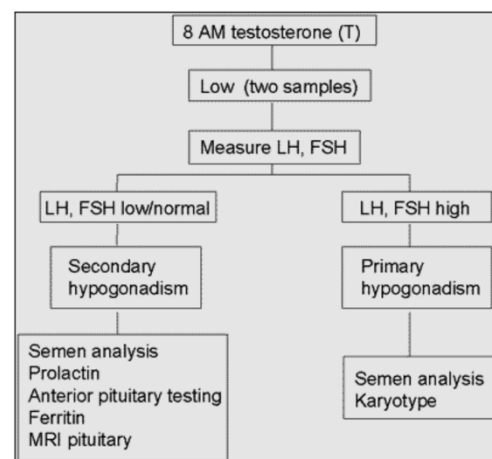
Se trovo testosterone basso soprattutto se il totale avrà più peso se trovo le gonadotropine aumentate o ridotto. Se normali e non ho misurato SHBG sarebbe meglio ricercarlo con nuovi esami.

Se trovo le gonadotropine normali mi oriento verso un ipogonadismo primario e quindi farò un'ecografia testicolare e altri esami.

Se ho una forma con gonadotropine normali o basse mi oriento verso l'ipogonadismo secondario e misuro la prolattina dato che l'iperprolattinemia può causare questa patologia, se ho invece criteri clinici che fanno sospettare il morbo di Cushing vado a misurare ACTH e cortisolo, analisi farmacologiche per capire se assume corticosteroidi o steroidi anabolizzanti dato che, spesso, non viene ammesso dal paziente.

Un'altra cosa che viene sempre fatta è il test al GnRH, visto l'altra volta, per capire se c'è un disordine funzionale o un vero ipogonadismo e una risonanza magnetica della zona ipotalamo-ipofisaria affinché non passino non diagnosticate lesioni neoplastiche.

Algorithm for evaluation of hypogonadism in a male



Terapia

La terapia, una volta trattate le cause secondarie come quelle da iperprolattinemia o Cushing, quindi rimasto solo l'ipogonadismo, è la **terapia sostitutiva con il testosterone** sapendo che anche se il soggetto ha una minima attività funzionale residua questa viene ridotta ulteriormente e peggioro sicuramente la linea spermatica: non è infatti indicato effettuare uno spermogramma quando il soggetto è sottoposto a questa terapia. Questa è la terapia che viene somministrata tranne nel

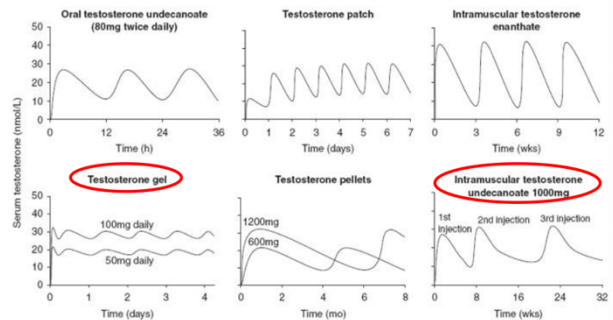
momento in cui si vuole indurre la fertilità. In questo caso va sospeso e somministrati analoghi delle gonadotropine. Lo stesso discorso vale nella donna: estroprogestinici e estrogeni nella donna, testosterone nell'uomo e terapia con gonadotropine se si vuole aumentare la fertilità. Tuttavia, nell'ipogonadismo primario l'induzione è spesso fallimentare a meno che non si abbia effettuato una preservazione precedentemente, mentre le forme secondarie rispondono solitamente molto meglio: in questi casi l'organo gonadico, quindi ovaio e testicolo, è ipofunzionante perché poco stimolato ma se indotto può dare un'ottima risposta. Anche nell'uomo, in caso di ipogonadismo primario, è sempre meglio effettuare una preservazione del liquido seminale nei primi momenti dalla diagnosi.

Nella persona anziana non interessa mimare in maniera fedele il bioritmo del testosterone, quindi picchi mattutini con valori più bassi verso sera: in questo caso viene spesso scelta la via iniettiva, ora esiste il testosterone undecanoato, NBID nome commerciale, somministrato per via intramuscolare ogni tre mesi circa. È il metodo caratterizzato dalla più alta compliance. Chiaramente va fatta una misurazione del testosterone sia a ridosso dell'iniezione che prima dell'iniezione successiva sia per aggiustare la quantità di testosterone somministrato che la frequenza di somministrazione.

Nell'uomo più giovane, dove si dovrebbe mimare in maniera più fedele il bioritmo così da ottenere i risultati migliori, la via di somministrazione prediletta è la via transdermica giornaliera. Oggi si hanno sia gel monodose che creme che permettono di aggiustare la dose in base alla necessità del soggetto. Sono terapie che hanno il beneficio dell'autosomministrazione che, per avere il picco mattutino, è da effettuare la sera prima di coricarsi. Logicamente la somministrazione giornaliera prevede che il soggetto sia compliant, nei bambini si preferisce ancora la via iniettiva (Testovis o Testoenant) che non sono trimestrali ma a più bassa

Androgen replacement therapy

Andamento dei livelli sierici di testosterone in associazione ai diversi tipi di formulazione a base di testosterone



concentrazione con cadenza settimanale o bisettimanale data la più bassa concentrazione necessaria in questa età.

Ci sono quindi due vie: **via iniettiva e via transdermica**, sempre preferibile perché mima meglio il bioritmo giornaliero. Logicamente, con le iniezioni, nei primissimi giorni successivi alla somministrazione il livello sarà sovrafisiologico e il soggetto può sentirsi più nervoso e con un maggiore impulso sessuale, fattore che può essere rilevante in alcune condizioni particolari: si pensi all'anziano con la moglie in menopausa. La prof fa anche un esempio di un sacerdote con ipogonadismo che, nei giorni successivi all'iniezione aveva dei forti impulsi sessuali. È una situazione che fa sorridere ma che viene vissuta molto male dal paziente.

Attenzione al rischio di trasmissione con il gel: se avviene il contatto con altre persone nella mezz'ora o ora successiva, come la partner, per evitare che venga fuori [*per il revisore: non capisco assolutamente che parola si dica*]. È una terapia banale ma che nella gestione quotidiana può dare delle difficoltà.

Trattamento con gonadotropine e infertilità

- **Indicazione:** in caso di ipogonadismo ipogonadotropo in cui si desidera ripristinare la fertilità
- **Terapia:** L'inizio della spermatogenesi richiede la somministrazione di gonadotropine: Gonadotropina corionica (hCG) da sola o in combinazione con FSH ricombinante urinario purificato o menotropina umana (hMG che contiene FSH e LH urinario).

Domanda: “Nel caso di forme in cui vi sia un deficit della produzione di gonadotropine, perché non fare una terapia mirata a livello centrale?”

Risposta: “Questa sarebbe la terapia ideale ma il problema è che per promuovere la produzione di testosterone ci dovrebbe essere un rilascio pulsatile che nella pratica clinica non è fattibile. Sono stati fatti studi con pompe di infusione che lo hanno dimostrato. Le gonadotropine giornaliere per via intramuscolare non sortiscono effetti per quanto riguarda il testosterone ma danno benefici per quanto riguarda la fertilità: ovociti da una parte e spermatozoi dall'altra”.

Iposurrenalismo

Passiamo ora ad un argomento di ambito essenzialmente internistico che vi tornerà molto utile nella pratica clinica: l'ipossurrenalismo.

Slide

Primario o Malattia di Addison

danno surrenalico

- zona fascicolata ---> deficit glucocorticoide
- zona reticolare ---> deficit androgenico
- zona glomerulosa ---> deficit mineralcorticoide

Centrale

- Secondario (deficit ipofisario di ACTH)
- Terziario (deficit ipotalamico di CRH)

non c'è deficit di aldosterone

La forma centrale è clinicamente più lieve del primario

Ci sono diverse forme e gravità, si tratta di un'emergenza medica, uno dei motivi per cui gli endocrinologi vengono chiamati più frequentemente in pronto soccorso ed è una causa da ricercare nelle iponatriemie: quando il sodio è basso o ci sono crisi ipotensive bisogna sempre valutare l'ipossurrenalismo. Discorso che può valere anche in caso di ipoglicemia.

Quando si parla di ipossurrenalismo si parla in primis di un deficit della produzione di cortisolo, quindi di glucocorticoidi. Questo può essere accompagnato da un deficit degli androgeni di origine corticosurrenalica e un difetto dell'aldosterone, quindi della linea mineralcorticoide.

Quando si ha il difetto dei mineralcorticoidi? Quando il difetto, quindi il danno, è a livello surrenalico. Tutte le volte che c'è una patologia con diretto interessamento surrenale, come una malattia autoimmune, un tumore surrenalico di grandi dimensioni, una malattia da accumulo, la tubercolosi che negli ultimi anni sta causando molte malattie di Addison da riattivazione della tbc a livello surrenalico. Quindi solo le forme primitive surrenali portano ad un difetto dell'aldosterone. Sono condizioni clinicamente più severe perché oltre al difetto glucocorticoide si associa quello mineralcorticoide.

Aldosterone

Cosa fa l'aldosterone? Promuove il riassorbimento di sodio, scambiandolo con potassio, a livello del tubolo contorto distale e dotti collettori regolando l'osmolarità plasmatica, la volemia e quindi la pressione arteriosa. Anche i glucocorticoidi stimolano il riassorbimento di sodio e quindi collaborano alla regolazione della pressione. Chiaramente il deficit contemporaneo porta ad iponatriemia e ipotensione, mentre nella forma centrale, dove la causa è una diminuzione della produzione di ACTH che regola solo la produzione di corticosteroidi, non ci sono effetti sulla zona glomerulare e quindi sulla produzione di mineralcorticoidi. Accade spesso che nelle forme centrali non ci siano iponatriemia e ipotensione se non molto lieve. Sono quadri più sfumati che richiedono solitamente più tempo per essere diagnosticati mentre l'insufficienza surrenalica primaria si manifesta frequentemente con crisi addisoniane con necessità di sostituire sia la componente glucocorticoide che mineralcorticoide.

Cause

Slide

Cause di Ipocorticosurrenalismo Centrale

- **Lesioni ipofisarie e/o ipotalamiche**
- Macroadenomi ipofisari (NFPA, prolattinomi)
- Craniopharingiomi, meningiomi, metastasi, etc
- Post-chirurgia regione ipotalamo-ipofisi
- Empty-sella
- Sheehan, Infezioni, Infiltrative, Traumi
- Genetico

- **Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi**
- Esogena: sospensione di corticosteroidi

Ci sono sempre le solite **cause centrali** ma in più troviamo che l'insufficienza surrenalica secondaria, quindi centrale, può essere dovuta ad una brusca **sospensione di glucocorticoidi**, condizione che viene spesso riscontrata. Quando vi è una somministrazione esogena di glucocorticoidi per un tempo sufficientemente lungo da dare un'interferenza sull'asse endogeno, questo si blocca: prendendo steroidi dall'esterno, con feedback negativo avviene una riduzione della produzione di CRH e ACTH mandando in riposo il surrene. Quando la terapia viene sospesa il surrene può far fatica a riprendere, magari impiegando 2-3 giorni, periodo nel quale il paziente si trova in insufficienza surrenalica centrale. Questa può essere avvertita come astenia o come crisi surrenalica se, sfortunatamente, nello stesso frangente il soggetto contraesse un'infezione, durante la quale i livelli di cortisolo dovrebbero aumentare di circa 3-

4 volte. Se l'assunzione di glucocorticoidi supera la settimana è importante la sospensione graduale così da permettere all'asse di tornare a funzionare. Se l'utilizzo è cronico a volte il sistema può non attivarsi: il paziente non riesce a recuperare la funzionalità dell'asse fisiologico, soprattutto se si tratta di adulti o anziani, rendendo necessaria una terapia con glucocorticoidi esogeni a vita. Capita specialmente nelle malattie croniche intestinali che richiedono alte dosi di questi farmaci.

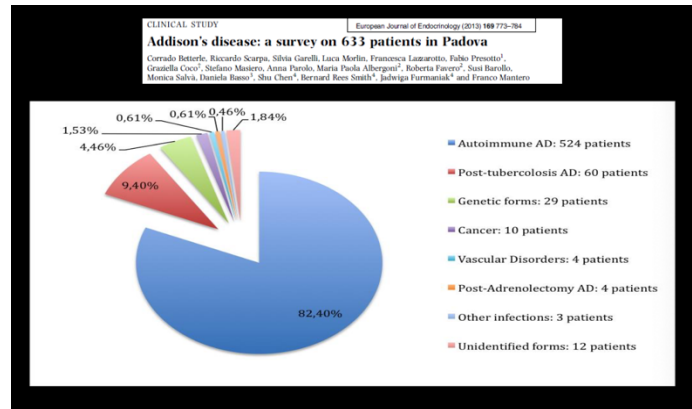
Cause di Ipocorticosurrenalismo Primario

- **Autoimmune:** 75–80%
- **Tubercolosi:** 15–20%
- **Altre cause:** 5–10%
 - Vascolare
 - Emorragie, traumatiche, **da setticemia**
 - Trombosi o complicazioni postpartum o coagulopatie
 - Infezione fungina (istoplasmosi, blastomicosi)
 - **AIDS** (cytomegalovirus e sarcoma di Kaposi)
 - **Iatrogena**
 - Post-surrenectomia
 - Inibitori enzimatici (metopirone) o agenti citotossici
 - Radiazioni
 - Tumori metastatici o primari
 - Emocromatosi, sarcoidosi, amiloidosi
 - **Genetiche ereditarie** (sindrome di Allgrove, adreno-leucodistrofia)

Per quanto riguarda l'ipocorticosurrenalismo primario, la prima forma è quella autoimmunitaria che può essere isolata o associarsi ad altre malattie autoimmuni nell'ambito delle poliendocrinopatie. La tubercolosi è al secondo posto, ci sono molti casi anche a Bologna. Ci sono poi forme emorragiche, sepsi sistemica che si complica dando questa patologia, cause iatrogene e metastasi, dato che i surreni possono ospitarle. Quando c'è metastasi bilaterale il paziente va sempre valutato per la funzionalità del cortisolo e mineralcorticoidi.

Nel contesto delle insufficienze surrenali primarie vi è anche l'iperplasia surrenale congenita della quale abbiamo parlato negli iperandrogenismi primari ma che nelle forme classiche, con mutazioni più severe, si ha difetto del cortisolo e talvolta mineralcorticoidi.

A lato è possibile vedere il risultato di uno studio condotto più di 10 anni fa a Padova, uno dei migliori centri endocrinologici, sulle cause più frequenti della malattia di Addison: la causa più frequente è quella autoimmune, circa l'83%, seguita dalla tubercolosi.



CLASSIFICATION OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROMES (APS) Neufeld, Maclaren, and Blizzard (Pediatric Annals 1980)

APS TYPE	Condition that may be present
APS-1 (APECED)	Chronic mucocutaneous candidiasis Hypoparathyroidism Addison's disease (at least two of the three must be present)
APS-2 Schmidt's syndrome Carpenter's syndrome	Addison's disease (always present) Autoimmune thyroid disease and/or Type 1 diabetes mellitus
APS-3 (Thyro-gastric autoimmunity)	Autoimmune thyroid disease (without Addison's disease) with one of the following diseases: A. Type 1 diabetes mellitus B. Chronic atrophic gastritis (with/without pernicious anemia) C. Vitiligo, alopecia, myasthenia gravis
APS-4 Miscellaneous types	Combinations of other autoimmune diseases not included in the above groups

A lato sono visibili le possibili associazioni delle patologie autoimmuni polighiandolari. Non è necessario sapere cosa troviamo nelle varie forme ma tenere a mente che le malattie autoimmuni possono essere isolate ma anche associarsi.

Nella pratica clinica è quindi bene valutare, nel momento ci sia una diagnosi di patologia autoimmune, l'eventuale presenza di un'associazione, magari preparando il paziente all'eventualità che si possa presentare nel tempo. Se il soggetto fosse giovane e provenisse da una famiglia con altri casi di patologie autoimmuni sarebbe bene effettuare screening per autoanticorpi organo specifici per capire eventuali predisposizioni a patologie autoimmunitarie.

Cortisolo

- **a livello epatico** favorisce l'accumulo di glicogeno (+ glicogeno-sintasi, – glicogeno fosforilasi)
- **a livello epatico** aumenta la liberazione di glucosio (+ glucosio-6-fosfatasi e fosfoenolpiruvato-carbossichinasi)
- **a livello muscolare** inibisce l'uptake di glucosio; stimola la proteolisi
- **a livello del tessuto adiposo** stimola la lipolisi con aumento degli acidi grassi liberi in circolo
- **a livello del tessuto adiposo** stimola la differenziazione degli adipociti e la deposizione viscerale (aumentata espressione di *GR* e *11βHSD tipo 1*)
- **a livello della muscolatura liscia vasale**
 - aumenta la sensibilità agli agenti vasopressori (catecolamine e angiotensina II)
 - diminuisce la dilatazione NO-mediata
- **stimola la sintesi di angiotensinogeno**
- **a livello renale**
grazie all'azione della 11β-HSD tipo 2 aumenta la ritenzione di sodio e la perdita di potassio
- **aumenta la portata cardiaca**

Aldosterone

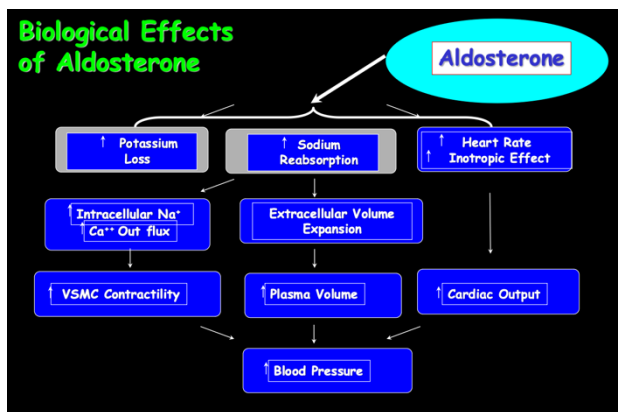
1. ↑ **Riassorbimento di sodio (Na^+)** nei tubuli renali:
 - causa **espansione del volume extracellulare**
 - aumento del **volume plasmatico**
 - incremento della **pressione arteriosa**
2. ↑ **Perdita di potassio (K^+)**:
 - porta a un aumento del sodio intracellulare e dell'uscita del calcio (Ca^{2+})
 - questo ↑ **la contrattilità della muscolatura liscia vascolare (VSMC)**
 - contribuendo anch'essa all'aumento della **pressione arteriosa**
3. **Effetti sul cuore**:
 - ↑ **frequenza cardiaca e effetto inotropo** (forza di contrazione)
 - incremento della **gittata cardiaca (cardiac output)**
 - anche questo effetto contribuisce ad **aumentare la pressione arteriosa**

Conclusione: L'aldosterone agisce su rene, vasi e cuore per **aumentare la pressione arteriosa**, attraverso il controllo del bilancio sodio/potassio, del volume ematico e della funzione cardiaca e vascolare.

Effetti di cortisolo e aldosterone

Prima di passare alla clinica guardiamo rapidamente cosa fanno i glucocorticoidi per capire gli effetti di un'eventuale assenza. Il cortisolo ha un'effetto fondamentalmente iperglicemizzante e stimola la proteolisi. Se il cortisolo è iperglicemizzante, un suo deficit può portare all'ipoglicemia, se stimola la proteolisi un suo difetto può manifestarsi con deficit energetici. A livello adiposo promuove lipolisi ma soprattutto è coinvolto nel differenziamento degli adipociti per cui un suo deficit è associato al dimagrimento. Ha azione ipertensivante, sodio ritentiva e secretiva di potassio per cui un suo deficit porta ad ipotensione. Ci sono anche attività a livello di diversi centri nervosi che fanno sì che un paziente con insufficienza surrenalica si presenti come apatico, depresso e svogliato.

Questi sono invece gli effetti dell'aldosterone che abbiamo già detto prima.



Clinica

Quando dobbiamo fare una valutazione clinica per escludere una insufficienza surrenalica?

In caso di **iponatremia** (preminentemente nelle forme primarie, ove troviamo il difetto del mineralcorticoide), **ipoglicemia** (più evidente nel bambino perché ha meno attivi i meccanismi di regolazione, raramente nell'adulto), **stanchezza** (il soggetto riferisce spesso di non riuscire ad alzarsi dal letto), **ipotensione**, **diminuzione dell'appetito**, **calo ponderale**.

Una caratteristica che va sempre ricercata clinicamente e che è presente solo nell'insufficienza surrenalica primaria è la **melanodermia**, ossia una iperpigmentazione cutanea (un tempo si parlava di *diabete bronzino* a tal proposito): il soggetto manifesta un aspetto abbronzato (*vedasi immagine sottostante*); da osservare con attenzione il letto ungueale, le pieghe delle mani, le zone mucose (lingua, cavo orale), oppure le cicatrici o l'areola mammaria che tendono a scurirsi. Questo accade perché **ACTH** viene co-secreto con l'**MSH** che stimola i melanociti.

N.B. La melanodermia non si trova mai nell'insufficienza surrenalica centrale.

Ipocorticosurrenalismo

Manifestazioni cliniche | Incidenza

- Astenia e aumentata affaticabilità – **100%**
- Diminuzione appetito, anoressia – **100%**
- Nausea e diarrea (dolori addominali) – **50-60%**
- Dolori muscolari, articolari – **10-20%**
- Vertigini – **10-20%**
- Ipoglicemie (particolarmente evidenti in infanzia)
- Iponatremia (più frequentemente nel primario)
- Amenorrea
- Calo ponderale – **100%**
- Ipotensione ortostatica – **90%**
- Iperpigmentazione (primario) – **90%**
- Calcificazioni surrenaliche (primario) – **10%**
- Vitiligine (primario) – **10%**

Esordio acuto —> crisi addisoniana

- Sintomatologia addominale (*nausea, vomito, anoressia, epigastralgie*)
- Ipotensione, disidratazione, febbre
- Astenia, grave prostrazione, shock ipovolemico
- Ipoglicemia
- Iponatremia

Nel 10-15% dei pazienti:

- Eventi stressanti, infezioni
- Brusca sospensione di terapia corticosteroidica
- Forme emorragiche, infartuali, da farmaci
- Alcune forme genetiche
- Malati addisoniani in terapia incongrua



L'esordio acuto di insufficienza surrenalica primaria, che fortunatamente non si vede mai nelle forme centrali, prende il nome di **crisi addisoniana**, una forma di shock ipovolemico. Il paziente si ipotende in maniera severa, ha una iponatriemia severa e possibile ipoglicemia. È una emergenza medica da trattarsi con cortisonico per via endovenosa associato a mineralcorticoidi.

Insufficienza surrenalica primitiva autoimmune

Parlando di insufficienza surrenalica primaria le **forme autoimmunitarie** sono le più frequenti: l'autoimmunità maggiormente presente prevede l'inattivazione dell'enzima **21-idrossilasi**, lo stesso che, in forma alterata, è alla base delle forme di iperplasia surrenalica congenita.

Esistono anche la possibilità di dosare tali anticorpi. La seconda causa più frequente alla base delle forme autoimmunitarie sono gli anticorpi **anti-corteccia surrenalica**.

Quando vogliamo guardare se esiste una predisposizione a sviluppare l'Addison autoimmune, più che fare una diagnosi quando la patologia è già esordita, possiamo monitorare questi due anticorpi. Infatti, come succede nel diabete mellito di tipo 1, quando abbiamo l'esordio della malattia autoimmune vi è una contestuale distruzione ghiandolare pressoché completa, con rimozione dell'antigene che stimola autoimmunità; pertanto anche nell'Addison la manifestazione della malattia si associa a una distruzione surrenalica tale che l'autoimmunità si è già negativizzata.

È più facile vedere gli anticorpi positivi prima che esordisca la malattia, come segnale di predisposizione alla patologia, oppure nelle fasi iniziali di malattia, piuttosto che in malattia manifesta o avanzata, ove anche un *finding* di immunità negativa non consente l'esclusione di Addison autoimmune.

Nella pratica non ci interessa un granché quando abbiamo un Addison su base autoimmune o meno, ci interessa di più escludere eventuali metastasi surrenaliche, TBC o fare screening per altri problemi, come malattie da accumulo (emocromatosi ad esempio).

Scala a 5 livelli:

Grado 0: normale ACTH, renina, Aldosterone, cortisolo e cortisolo all'ACTH test

Grado 1: aumento Renina, = o ↓ Aldosterone, normali ACTH, cortisolo e risposta del cortisolo all'ACTH test

Grado 2: aumento renina, ↓ Aldosterone, ridotta risposta del cortisolo all'ACTH test, normali ACTH e cortisolo

Grado 3: aumento renina, ↓ Aldosterone, assente risposta del cortisolo all'ACTH test, aumento dell' ACTH , normale cortisolo

Grado 4: aumento renina, ↓ Aldosterone, assente risposta del cortisolo all'ACTH test, aumento dell' ACTH, ridotto cortisolo e **CLINICA MOLTO SUGGERITIVA**

TABELLA 10.7 STADI DI FUNZIONE SURRENALICA IDENTIFICABILI CON IL TEST ALL'ACTH NEI PAZIENTI CON POSITIVITÀ AGLI ACA/21-OHABs

MORBO DI ADDISON AUTOIMMUNE	STADIO	ACA e/o 21OHAB	RENINA BASALE	ALDOSTERONE BASALE	ACTH BASALE	CORTISOLO BASALE	CORTISOLO DOPO 60'	MANIFESTAZIONI CLINICHE
Potenziale	0	Positivi	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Assenti
Subclinico (deficit di mineralcorticoidi)	1	Positivi	Elevata	Normale	Normale	Normale	Risposta normale	Assenti
Subclinico (deficit di mineralcorticoidi + ridotta riserva di glucocorticoidi)	2	Positivi	Elevata	Normale/Ridotto	Normale	Normale	Risposta ridotta	Assenti
Subclinico (deficit di mineralcorticoidi e di glucocorticoidi)	3	Positivi	Molto elevata	Molto ridotto	Elevato	Normale o ai limiti inferiori di norma	Risposta assente	Assenti o lievi
Clinico (deficit grave di mineralcorticoidi e di glucocorticoidi)	4	Positivi	Elevata	Ridotto	Molto elevato	Molto ridotto	Risposta assente	Presenti

Nella insufficienza surrenalica, in particolar modo in quella autoimmune, esistono delle **fasi evolutive**: l'autoimmunità positiva (anti-corteccia surrenalica e/o anti-21-idrossilasi) è indicativa di un aumentato rischio di sviluppo di Addison (*ad esempio, un paziente con celiachia, vitiligine, tiroidite va controllato anche per questi anticorpi; se positivi non vuol dire che svilupperà l'Addison, ma solo che ha un aumentato rischio*).

Il primo parametro che si altera nella insufficienza surrenalica è la **renina**: inizia ad abbassarsi l'attività mineralcorticoide dell'aldosterone e la renina si eleva. Per monitorare un paziente a rischio di insufficienza surrenalica dobbiamo annualmente dosare la renina plasmatica.

La **cortisolemia** si abbassa solo in fase di malattia già conclamata (crisi addisoniana); sarebbe dunque opportuno intercettare la patologia in fasi precedenti. Per fare questo occorre eseguire un **test da stimolo**: se ho un paziente con positività anticorpale e renina elevata ma cortisolemia normale, dovrei somministrare un **analogo ACTH** ad alte dosi (250 µg e.v. oppure i.m.) e valutare a 60 minuti la cortisolemia. In caso di risposta non adeguata allo stimolo dell'ACTH esogeno, si inizia subito la terapia sostitutiva. Il paziente con insufficienza surrenalica primaria deve essere idealmente intercettato prima che si manifesti la crisi addisoniana. Anche un ipotetico paziente oncologico con lesioni metastatiche al surrene viene studiato alla stessa maniera.

Un altro parametro che ci viene in aiuto nella insufficienza surrenalica primaria (ma non nelle forme centrali) è l'**ACTH** aumentato, che è un parametro che si alza prima dell'abbassamento del cortisolo.

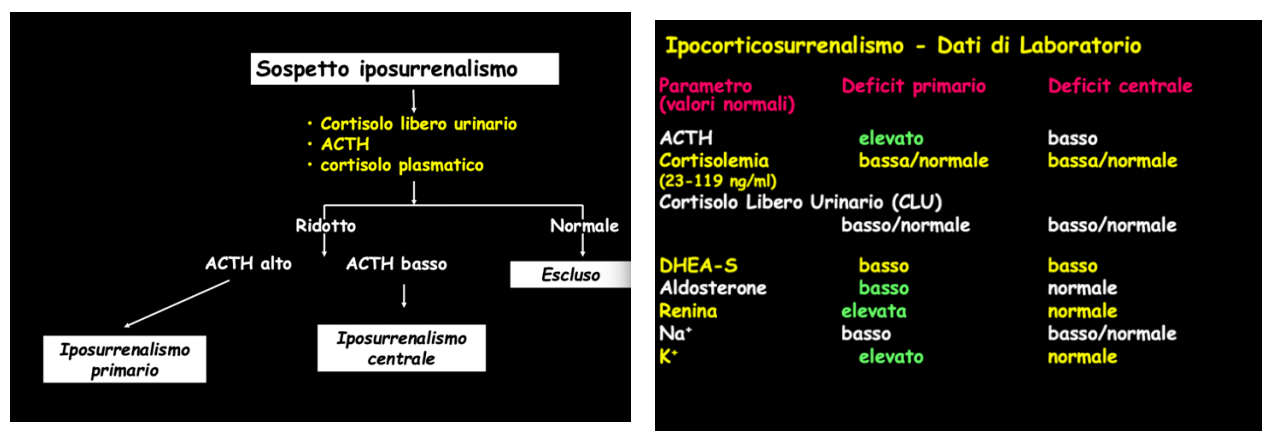
L'ordine delle alterazioni laboratoristiche è: renina, ACTH, cortisolo.

Nella insufficienza surrenalica primaria, al test dell'ACTH una anormale risposta è definita per valori di colesterolo <15-18 ng/mL. A questo punto anche in casi subclinici debbo iniziare in trattamento sostitutivo con glucocorticoidi a basse dosi e mineralcorticoidi.

N.B. Dunque, se ho un sospetto di insufficienza surrenalica e misuro ACTH e cortisolo, questi due dosaggi non sono sufficienti per escludere l'insufficienza surrenalica primaria, perché potrei avere una condizione subclinica.

Per l'insufficienza surrenalica centrale è ancora più complesso perché non ho l'aiuto dell'ACTH e nemmeno quello della renina.

Sui libri di testo trovate la **flowchart diagnostica** sottostante, che tuttavia non è vera in senso assoluto, ma solo quando il paziente si presenta con crisi addisoniana: ho un cortisolo bassissimo, un ACTH alto se l'iposurrenalismo è primario, un ACTH basso se l'iposurrenalismo è centrale. Ma questa presentazione è tipica di chi si presenta al PS in shock per crisi addisoniana, ma sarebbe opportuno fare diagnosi più precoce, quando rilevo una predisposizione autoimmune (a.e. pazienti con poliendocrinopatia autoimmune), una lieve ipotensione e una lieve iponatriemia, trovo un ACTH alto e un cortisolo ancora normale e posso fare il test all'ACTH.



Nella tabella sottostante trovate una lista di tutti gli **auto-anticorpi organo-specifici** delle principali endocrinopatie e altre malattie autoimmunitarie. Importante è la loro valutazione in pazienti con sospetto di una poliendocrinopatia.

Ad esempio, la **tiroidite cronica autoimmune** è caratterizzata dagli anticorpi anti-TPO e anti-tireoglobulina;

il **diabete di tipo 1** ha gli anti-GAD, anti-insulina e anti-insula pancreatica;

l'**Addison** gli anti-corteccia surrenalica e anti-21-idrossilasi.

Il paziente target per fare un **monitoraggio dell'autoimmunità** nel tempo è un paziente con familiarità per malattie autoimmuni (*non deve essere solo l'Hashimoto che è molto comune, ma magari casi di celiachia, vitiligine, diabete di tipo 1 entro la stessa famiglia*), un paziente con già due malattie autoimmunitarie (a.e. *celiachia, vitiligine, tiroidite, gastrite autoimmune, che ha positività per anticorpi anti-cellule parietali gastriche, l'anemia perniziosa, che oltre alle parietali gastriche ha anche l'anti-fattore intrinseco*).

Non esiste una **tempistica** al di fuori della quale posso dire che il paziente non sia in pericolo di sviluppare malattie autoimmunitarie: tanti studi mostrano come queste malattie non si manifestino tutte insieme ma abbiano un onset progressivo nel tempo, senza una tempistica certa. Se c'è una positività anticorpale non è detto che il paziente sviluppi la malattia e non esiste nemmeno una tempistica di sviluppo (*a.e. recentemente ho visto una ragazzina con tiroidite, vitiligine, con positività per gli anticorpi del diabete di tipo 1. Eseguiti gli esami opportuni non aveva niente di conclamato, si era deciso per una visita di controllo una volta all'anno. Ovviamente era stata allertata che alla comparsa di poliuria e polidipsia avrebbe dovuto fare una glicemia; tempo un mese e questa ragazza ha fatto un accesso al PS per esordio di diabete*).

Ovviamente il rischio di sviluppare malattie autoimmuni è presente anche nel soggetto sano, che non ha familiarità.

Tabella 1

Corrado Betterle¹, Fabio Presotto^{1,2}

Autoanticorpi riconosciuti come marker predittivi di malattia autoimmune.

Autoanticorpi anti:	Malattia autoimmune
Tireoperossidasi (TPO)	Tiroidite cronica (3)
Tireoglobulina	
Cellule parietali gastriche	Gastrite autoimmune (9)
Cellule parietali gastriche + Fattore intrinseco	Anemia perniciosa
Insula pancreatica	Diabete mellito di tipo 1 (4)
Decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD)	
Tirosina fosfatasi associata all'antigene 2 dell'insulinoma (IA2)	
Insulina (IAA)	
Trasportatore dello zinco β -cellula specifico (ZnT8/SLC30A8)	
Corteccia surrenalica	Malattia di Addison (5)
21-idrossilasi	
Cellule steroide-produttori	Ipogonadismo ipergonadotropo (6)
17 α -idrossilasi	
Enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo (SCC enzyme)	
Endomisio	Malattia celiaca (7)
Transglutaminasi tissutale (tTG)	
Ipfisi	Ipfosite linfocitaria (8)
Mielina	Recidiva di sclerosi multipla (10)
Mitocondri	Cirrosi biliare primaria (11)
E2-piruvato deidrogenasi	
SS-A	Sindrome di Sjögren (12)
SS-B	
Antigeni nucleari (Sm, RNP, ds-DNA, Jo-1, Scl-70, CENP, etc.)	Lupus eritematoso sistemico, polimiosite, sclerodermia, connettivite mista, ecc (14).
Peptidi ciclici citrullinati	Artrite reumatoide (15)

Il dosaggio della renina è utile anche per il **monitoraggio** della **terapia** nella insufficienza surrenalica primaria. Quando si ha un deficit primario non ancora corretto si ha iposodiemia, renina aumentata, cortisolemia o bassa o normale, ACTH elevato.

Nel monitoraggio della terapia sostitutiva devo avere una normalizzazione della sodiemia, renina, ACTH (a volte quest'ultimo non si normalizza del tutto), non posso invece usare la cortisolemia perché somministro cortisolo sintetico, che si confonde con il dosaggio di laboratorio, con possibile riduzione della cortisolemia endogena. Ciò avviene perché sto somministrando esogenamente un prodotto che mima il cortisolo endogeno ma non è uguale.

Nella **forma centrale** è più difficile monitorare l'adeguatezza della terapia, perché non ho alterazione di renina, spesso nemmeno della sodiemia, il cortisolo è uguale a forma primitiva e non posso usare ACTH. L'unico monitoraggio possibile è quello clinico, via misurazione della PA e dello stato di benessere attraverso la somministrazione di questionari valutativi della stanchezza, variazioni di peso e altri items. Per quanto la forma primaria sia clinicamente più brutta è più facile da monitorare in corso di terapia rispetto alle forme centrali.

Nella insufficienza surrenalica primaria dobbiamo trattare la linea glucocorticoide e la linea mineralcorticoide. Quest'ultima si tratta con un analogo dell'aldosterone, il cui principio attivo è il **9 α -fluoroidrocortisone (Florinef®)**, con dosaggio per gli adulti di 0.1 mg/ die (1 compressa), per i bambini il dosaggio è un poco più basso. Il *Florinef* deve essere usato solo nella insufficienza surrenalica primaria perché nella secondaria non vi è un difetto della linea mineralcorticoide.

La correzione della via glucocorticoide è la stessa sia nelle forme primaria che secondarie; spesso nel primario sono necessarie dosi un poco più alte perché il paziente è clinicamente maggiormente compromesso. Oggi abbiamo due possibilità: l'**idrocortisone**, molto simile al cortisolo endogeno, con una potenza glucocorticoide analoga, ha lo svantaggio di una emivita breve di circa 6 ore, richiedente 3 compresse da 10 mg al giorno; la notte il paziente si lascia libero perché fisiologicamente il cortisolo è quasi azzerato durante la notte. Una alternativa è il **cortisone acetato**, che necessita di attivazione via metabolismo epatico, ha il vantaggio di avere una emivita più lunga con sole due somministrazioni/die, tuttavia è una molecola meno fisiologica e tanti soggetti non la attivano a sufficienza. La terapia di elezione è pertanto l'idrocortisone.

Oggi esiste un **idrocortisone a lento rilascio (Plenadren®)**, in mono-somministrazione al mattino, a volte con una piccola aggiunta al pomeriggio.

TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'IPOSURRENALISMO

Cortisone acetato (Cortone acetato cp da 25 mg divisibili)

adulti 25-37.5 mg/die in 2 o 3 somministrazioni

Idrocortisone bambini/adulti 25-30 mg/die in 3 somministrazioni

Nell' iposurrenalismo primario: **9 alfa fluoroidrocortisone** (Florinef cp da 0.1 mg)

adulti/bambini 0.05-0.1 mg/die

In caso di stress fisico, mentale, infettivo il nostro cortisolo raddoppia/triplica; pertanto, in tali condizioni va fatta una **stress dose**, dose aggiuntiva solo del glucocorticoide. Il paziente se ha febbre, infezioni, viene sottoposto a interventi chirurgici minori, deve raddoppiare o triplicare la dose di glucocorticoide durante la fase acuta stressogena, altrimenti va in insufficienza surrenalica. Se c'è una condizione di malassorbimento orale (a.e. vomito o diarrea) si fa la somministrazione i.m. oppure e.v.

La **crisi addisoniana acuta** va trattata con terapia e.v. o i.m. di **idrocortisone emisucciato**: un bolo seguito da infusione continua.

Tabella 1 - Terapia della crisi iposurrenalica acuta.

SOSTITUTIVA ORMONALE

Idrocortisone emisucciato 200 mg e.v. in bolo, seguiti da 100 mg ogni 6 ore in infusione nelle prime 24 ore.

In assenza di complicanze, in 2° giornata ridurre la dose a 50 mg ogni 6 ore e.v. o i.m.

Terapia orale di mantenimento dalla 4°-5° giornata.

REIDRATANTE

Correggere l'ipovolemia, la disidratazione e l'ipoglicemia con 500 ml di salina + 500 ml di glucosata al 5% in 2 ore, proseguire con salina 4-5 l nelle prime 24 ore.

Qualora necessario, somministrare dopamina, sodio bicarbonato, emotrasfusioni.

MISURE GENERALI

Identificare e trattare infezioni e altre cause precipitanti

Iperplasie surrenali congenite

Le iperplasie surrenali congenite, nel **fenotipo classico**, quello in cui il difetto enzimatico ha alla base delle mutazioni severe, nonostante siano forme di iperandrogenismo, si accompagnano sempre a un difetto del cortisolo e del mineralcorticoide; dunque, sono di fatto insufficienze surrenali primarie, con contestuale iperandrogenismo (per accumulo di precursori di androstenedione e testosterone). La forma più frequente prevede un difetto della **21-idrossilasi**, con accumulo di 17-idrossiprogesterone, ma esistono anche altre forme (*non verranno chieste all'esame*) come il difetto di **11 β -idrossilasi** con accumulo di 11-desossicorticosterone e 11-desossicortisolo. La forma più severa prevede un difetto della **3 β -idrossisteroide-deidrogenasi**, ove la tappa di blocco è molto alta, con accumulo di DHEA.

Fino a poco tempo fa la terapia era la stessa della insufficienza surrenalica, ma recentemente è uscita una nuova molecola, **Efmodi**, il cui principio attivo è l'**idrocortisone a rilascio modificato**, strutturato in modo tale che la dose massima sia la sera, con un picco di cortisolo in un momento particolare della notte che abbatta gli androgeni, in modo tale da correggere anche l'iperandrogenismo. Nel grafico sottostante si vede bene come il marcatore 17-idrossiprogesterone venga abbattuto e normalizzato per tutto l'arco della giornata. In questo modo è possibile correggere nella donna l'iperandrogenismo, la fertilità e, se dato precocemente, anche la bassa statura (l'eccesso di ormoni maschili determina una saldatura precoce delle cartilagini di accrescimento).

