

## IPOSURRENALISMO PRIMARIO: NUOVE CAUSE GENETICHE E CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'iposurrenalismo primario (PAI) è una condizione clinica rara, potenzialmente fatale, che necessita di un tempestivo approccio diagnostico e terapeutico. Tra le **forme congenite**, la più nota è l'**iperplasia surrenalica congenita** (CAH), dovuta a difetti nella steroidogenesi, che, in base al tipo e alla gravità, alterano la sintesi di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e ormoni sessuali, sia a livello surrenalico sia gonadico. La causa più frequente di CAH è il **deficit di 21-idrossilasi**, che può dare tre diversi fenotipi in base al grado di attività enzimatica residua:

1. **forma con perdita di sali** (attività enzimatica < 1%), caratterizzata da PAI a insorgenza nelle prime settimane di vita e iperandrogenismo, responsabile in entrambi i sessi di pubertà precoce, nelle femmine di ambiguità dei genitali alla nascita e successivo quadro simile al fenotipo classico della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), mentre nei maschi comporta infertilità e disturbi metabolici in età adulta;
2. **forma virilizzante semplice** (attività enzimatica residua 1-2%), con manifestazioni da iperandrogenismo analoghe alla forma con perdita di sali; manca il quadro di iposurrenalismo clinico, anche se questo potrebbe essere slatentizzato in situazioni di *stress*;
3. **forma non classica** (attività enzimatica residua del 20-50%), responsabile di diversi quadri di iperandrogenismo clinico a esordio in età adolescenziale-adulta (*late-onset*), con fenotipo simile alla PCOS nella femmina e spesso del tutto asintomatica nel maschio.

Le prime due forme vengono definite classiche e interessano circa 1:16.000 nati; la forma non classica, invece, ha prevalenza maggiore, attorno a 1:1000 nella popolazione caucasica.

Altre forme congenite di iposurrenalismo meno frequenti sono **altri difetti enzimatici responsabili di iperplasia surrenalica congenita** (deficit di 17 $\alpha$ -idrossilasi/17,20-liasi, deficit di 11 $\beta$ -idrossilasi, deficit di 3 $\beta$ -idrossisteroideidrogenasi, deficit di citocromo P450 ossido-reduttasi), la **sindrome di Allgrove o della tripla A** (acalasia, Addison e alacrimia) e l'**adrenoleucodistrofia X-linked** (malattia perossisomale, caratterizzata dall'accumulo plasmatico e tissutale di acidi grassi a catena lunga e molto lunga, che interessa principalmente i maschi e provoca diversi disturbi neurologici, spesso associati o preceduti dall'insorgenza di PAI e a volte di ipogonadismo primario in età adulta) e il **deficit familiare di glucocorticoidi** (associato a mutazioni nel gene del recettore per l'ACTH). Inoltre, negli ultimi anni sono state scoperte molte altre cause genetiche rare di PAI, la cui diagnosi ha importanti implicazioni non solo sui familiari, ma anche sulla gestione e il *follow-up* del paziente affetto.

### Deficit della proteina StAR

StAR, codificata dall'omonimo gene sul cromosoma 8, è la proteina chiave per l'inizio della sintesi di tutti gli ormoni steroidei, in quanto media il trasporto del colesterolo dalla superficie esterna della membrana mitocondriale a quella interna, dove inizia la steroidogenesi per azione di P450*side-chain* (P450scc). **Deficit severi** di StAR sono associati ad **iperplasia surrenalica lipoidea congenita** (LCAH), caratterizzata da PAI ad esordio perinatale, fenotipo femminile nei maschi e ipogonadismo ipergonadotropo nelle femmine. **Deficit parziali** di StAR, invece, sono associati a forme di **LCAH non classica**, caratterizzata solo da PAI, anche a esordio tardivo o con solo *deficit* dei glucocorticoidi, mimando un quadro simile al deficit familiare di glucocorticoidi (*familial glucocorticoid deficiency*), altra rara sindrome genetica, non del tutto chiarita, associata a mutazioni nel gene del recettore per l'ACTH. Nei soggetti con deficit parziali viene comunque raccomandato un controllo a lungo termine dell'asse gonadico, sia in età puberale sia in età adulta, proponendo cautelativamente anche metodiche di crioconservazione dei gameti, in particolare nei maschi, per possibili alterazioni della fertilità nel tempo.

### Deficit di P450scc

P450scc, codificato dal gene *CYP11A1* sul cromosoma 15 e situato sulla parte interna della membrana mitocondriale, è l'altro fattore chiave assieme a StAR degli stadi iniziali della steroidogenesi, in quanto converte il colesterolo in pregnenolone. Mutazioni di P450scc, **in base alla severità del deficit**, provocano **quadri simili a LCAH classica e non classica**. Anche per i deficit parziali di P450scc, viene raccomandato il monitoraggio periodico della funzione sessuale soprattutto maschile, in quanto sono stati riportati casi di *testicular adrenal rest tumors*, soprattutto nei soggetti con scarso compenso surrenalico.



### Mutazioni di recettori nucleari coinvolti nello sviluppo e nella funzione di surreni e gonadi

**DAX-1:** codificato dal gene *NROB1*, localizzato sul braccio corto del cromosoma X, è stato descritto per la prima volta nel 1994 come responsabile di **ipoplasia surrenalica congenita X-linked**. Sono note numerose mutazioni genetiche, che, sempre sulla base del difetto di sintesi (completo o parziale), possono determinare la **forma classica**, caratterizzata da esordio precoce di PAI e ipogonadismo ipogonadotropo con infertilità, o **non classica**, caratterizzata da **diversi fenotipi**, a esordio tardivo, con ipogonadismo centrale parziale o anche con caratteristiche paradosse, come macropene e pubertà precoce. Il corretto inquadramento diagnostico di questi soggetti permette di ricercare anche eventuali forme di PAI subclinico nei familiari di sesso maschile della linea materna.

**SF-1** (fattore steroidogenico 1): codificato dal gene *NR5A1*, localizzato sul cromosoma 9, è un altro fattore chiave che **regola principalmente lo sviluppo testicolare e ovarico**, mentre sembra meno determinante per lo sviluppo dei surreni. Infatti, alterazioni di SF-1 raramente provocano PAI, mentre risultano soprattutto associate a diversi spettri di disgenesia/disfunzione gonadica, descritti principalmente nel maschio: disturbi dello sviluppo sessuale, ipospadia, criptorchidismo, ipogonadismo e infertilità. Più recentemente sono state descritte mutazioni del gene *NR5A1* anche in donne con insufficienza ovarica primaria sporadica o familiare. In tutti questi soggetti con disfunzioni gonadiche è raccomandato un *follow-up* a lungo-termine, perché resta ancora da chiarire se possano sviluppare nel tempo neoplasie gonadiche e PAI.

### Disordini di crescita multi-sistemici

**CDKN1C:** inibitore della progressione del ciclo cellulare, viene espresso solamente dall'allele materno localizzato sul cromosoma 11, mimando una condizione *X-linked*. **Mutazioni associate ad acquisizione di funzione** di CDKN1C comportano una ridotta proliferazione cellulare associata alla **sindrome IMAGE**, caratterizzata da ritardo di crescita intra-uterino, displasia metafisaria (con arti corti), ipoplasia surrenalica congenita e anomalie genito-urinarie. Tale sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1999 e risulta associata anche a tratti dismorfici (fronte prominente, setto nasale largo, orecchie basse) e diabete mellito. Di contro, **mutazioni associate a perdita di funzione** di CDKN1C sono state riscontrate nel 10% dei pazienti affetti da **sindrome di Beckwith-Wiedemann**, una malattia da iper-accrescimento, associata a malformazioni congenite e rischio di sviluppo di tumori, anche surrenalici.

**SAMD9:** è un altro inibitore della proliferazione cellulare, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 ed espresso durante lo sviluppo fetale. **Mutazioni associate ad acquisizione di funzione** si associano alla **sindrome MIRAGE** (mielodisplasia, infezioni, ritardo di crescita intra-uterino, ipoplasia surrenalica congenita, disgenesia gonadica ed enteropatia), descritta per la prima volta nel 2016, caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, con diversa gravità, e associata a elevata mortalità, prevalentemente per infezioni gravi entro il secondo anno di vita. Una caratteristica peculiare di alcuni bimbi affetti da mutazioni di *SAMD9* è che spesso sviluppano nelle cellule ematopoietiche monosomia del cromosoma 7 o delezioni del suo braccio lungo o mutazioni associate a perdita di funzione di *SAMD9*: tali meccanismi compensatori, eliminando l'allele mutato, conferiscono un vantaggio di crescita clonale, che può comportare lo sviluppo di sindromi mielodisplastiche o forme leucemiche. Infine, sono stati riportati anche bimbi con fenotipi più lievi, dovute a forme di mosaicismo per l'allele con mutazione di *SAMD9*.

**POLE1:** fattore chiave nella replicazione del DNA, localizzato sul cromosoma 12. **Mutazioni associate alla sua perdita di funzione** sono state riscontrate in bimbi con **sindrome IMAGE-like**, caratterizzata principalmente da deficit di crescita, ipoplasia surrenalica congenita (con diversi gradi di PAI), *deficit* del sistema immunitario e tratti dismorfici.

### Una nuova sfingolipidosi: deficit di sfingosina-1-fosfato liasi tipo 1 (SGPL1)

SGPL1 è un enzima coinvolto nella degradazione delle ceramidi, il cui gene è localizzato sul cromosoma 10 e il cui *deficit* comporta una forma di sfingolipidosi, in cui l'accumulo di sfingolipidi e ceramidi a livello intra-cellulare comporta anche PAI, oltre a manifestazioni multi-sistemiche simili a quelle della malattia di Fabry o di Gaucher

(disfunzioni neurologiche, linfocitopenia, sindrome nefrosica). Il corretto inquadramento diagnostico del *deficit* di SGPL1 risulta, pertanto, fondamentale anche per individuare precocemente un possibile concomitante iposurrenalismo, che potrebbe essere mascherato dai cicli di terapia steroidea per la sindrome nefrosica.

### Conclusioni

Le forme genetiche di PAI sono rare e di alcune, come quelle di recente scoperta, sono stati riportati solo un centinaio di casi; tuttavia, il loro corretto inquadramento diagnostico è molto utile per le importanti implicazioni epidemiologiche, terapeutiche e di *follow-up* per il paziente e i suoi familiari. La diagnosi e successiva valutazione genetica, pertanto, devono essere eseguite in centri esperti e specializzati.

### Cosa fare di fronte a un bimbo o adolescente con recente diagnosi di PAI:

- ricercare attraverso una **dettagliata anamnesi familiare** possibili parenti affetti, individuando trasmissioni X-linked o aree geografiche di provenienza note per l'elevata ricorrenza di alcune mutazioni, come ad esempio le zone centrali della Turchia, ad alta prevalenza di varianti di CYP11A1;
- **individuare altre manifestazioni cliniche** eventualmente associate a PAI, che potrebbero orientare verso la diagnosi, come segni di iperandrogenismo, anomalie genito-urinarie, ritardo di crescita intra-uterino, tratti dismorfici, patologie autoimmunitarie;
- sulla base del quadro anamnestico e clinico, **indagare** i livelli di 17OH-progesterone, acidi grassi a catena molto lunga, la funzione gonadica, la presenza di anticorpi anti-corticale del surrene e anti-21-idrossilasi, per richiedere successivamente un eventuale test genetico mirato a un singolo gene;
- nelle forme congenite che rimangono non chiarite, **proseguire con le tecniche di next-generation sequencing**, oramai sempre più diffuse in alcuni laboratori di genetica dei centri di III livello, che permetteranno di individuare non solo nuove cause, prevalenza e distribuzione di tali forme, ma anche pannelli di geni o esoni *target*, che potranno rendere ancora più rapida e meno dispendiosa tale ricerca in futuro.

### Bibliografia

1. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: new genetic causes and their long-term consequences. Clin Endocrinol [2020, 92: 11-20](#).