

IPOSURRENALISMO SECONDARIO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'iposurrenalismo secondario (*Secondary Adrenal Insufficiency, SAI*) è una comorbilità delle malattie ipotalamo-ipofisarie, che si associa ad aumento di morbilità e mortalità.

Un recente lavoro (1) ha rivalutato la letteratura, per presentare una sintesi dei dati disponibili in merito a eziologia, diagnosi e trattamento del SAI.

Eziologia

Cause di iposurrenalismo centrale	
Iatrogene	Steroidi esogeni (somministrati per qualunque via) Neurochirurgia ipofisaria Irradiazione cranica Post trattamento dell'ipercortisolismo Farmaci immuno-modulatori (ipilimumab e altri)
Tumoriali	Craniofaringioma NFPA Adenomi secernenti Metastasi ipofisarie Altri tumori della regione ipotalamo-ipofisaria: germinoma, glioma, astrocitoma, meningioma
Genetiche	Deficit isolato di ACTH: mutazioni o difetti di clivaggio di POMC o dei suoi fattori di trascrizione Deficit associato con altri deficit ipofisari: mutazioni di PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2
Congenite	Displasia setto-ottica Cisti della tasca di Rathke
Infiltrative	Neurosarcoidosi Istiocitosi Emocromatosi
Infiammatorie/ infettive	Ipofisite Post-meningite basale (soprattutto TBC)
Varie	Idiopatica Sindrome della sella vuota Apoplessia Trauma cranico Emorragia subaracnoidea Sindrome di Sheehan

Nella maggior parte dei casi il deficit isolato di ACTH è causato dall'impiego di glucocorticoidi esogeni o dalla risoluzione post-chirurgica di un ipercortisolismo endogeno. Gli autori sottolineano come, a differenza di quanto si ritenesse in passato, esista una notevole variabilità inter-individuale della sopprimibilità dell'asse ipotalamo ipofisi-surrene (IIS) da parte dei glucocorticoidi esogeni. **Non esistono informazioni precise circa il tipo, la dose, la via di somministrazione, la durata del trattamento steroideo in grado di inibire l'asse IIS e creare una condizione di iposurrenalismo.** Gli autori descrivono anche come **i tempi di ripresa di funzionalità dell'asse IIS siano estremamente variabili** e non consentano di stabilire con certezza quali pazienti andranno sicuramente incontro a una condizione di iposurrenalismo definitivo. La pratica clinica di ridurre a scalare la dose di steroidi in pazienti che non necessitano più di tale terapia richiede pertanto una maggiore attenzione clinica e un'eventuale valutazione ormonale in presenza di sintomi suggestivi per iposurrenalismo.



Roberta Giordano (roberta.giordano@unito.it)
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche; Università degli Studi di Torino

A cura di:
Renato Cozzi

Nella **forma secondaria a remissione di ipercortisolismo endogeno**, non tutti gli studi sono d'accordo nell'osservare differenze di ripresa dell'asse IIS tra le forme ACTH-dipendenti e non, mentre non esistono fattori certi che possano prevedere l'iposurrenalismo in entrambe le condizioni; alcuni studi suggeriscono che nella forma ipofisaria i livelli di cortisolo si riducono in maniera più graduale e pertanto la terapia sostitutiva può essere iniziata senza alcun rischio per il paziente il giorno successivo alla resezione dell'adenoma ipofisario ACTH-secerente.

Il **sospetto clinico di SAI** va posto in presenza di un adeguato contesto clinico (pazienti con tumore ipofisario, o sottoposti a terapia neurochirurgica ipofisaria, o con storia di terapia radiante cerebrale o trauma cranico). Inoltre qualsiasi condizione di iposodiemia euvolemica o ipotensione dovrebbe portare a sospettare il SAI. Gli autori inoltre confermano quanto è ben noto nella pratica clinica: **molte pazienti adulti con deficit di ACTH sono spesso asintomatici** e la diagnosi viene posta solo in caso di condizioni precipitanti una crisi iposurrenalica.

Diagnosi

Una volta posto il sospetto diagnostico (in assenza di crisi iposurrenalica, che richiederebbe una terapia tempestiva), occorre eseguire la determinazione della **cortisolemia mattutina**:

- Il riscontro di cortisolemia > 400-500 nmol/L (14-18 µg/dL) permette di escludere con certezza una SAI;
- al contrario, valori di cortisolemia < 80 nmol/L (3 µg/dL) sono suggestivi di SAI e non richiedono ulteriori valutazioni;
- in presenza di valori di cortisolemia intermedi, compresi tra 80 e 400 nmol/L (3 e 14 µg/dL), nei pazienti con nota patologia ipotalamo-ipofisaria oppure a rischio per SAI, la diagnosi richiede l'impiego di **test dinamici**.

Vengono indicati il test con ACTH 250 µg ev e quello con ipoglicemia insulinica, mentre il test con ACTH 1 µg ev non viene ritenuto adeguatamente validato e altri test (metopirone, CRH, glucagone) sono soltanto elencati. In realtà è pratica comune in Italia eseguire il test con ACTH 1 µg, con risultati (secondo alcune metanalisi, 4) superiori al test con ACTH 250 µg, perché questa dose viene considerata sovra-fisiologica, con conseguente mancata diagnosi di SAI, soprattutto in pazienti con forme lievi o valutati a breve distanza dall'evento patogeno sull'ipofisi.

Gli autori non consigliano nella diagnostica né la valutazione dell'ACTH (serve a porre diagnosi differenziale con le forme primarie e va limitato a casi a eziologia non chiara) né della cortisolemia 24 h (di scarsa affidabilità).

Terapia

La terapia cortisonica della SAI indicata dagli autori **non differisce da quella della forma primaria, sebbene nella pratica clinica sia abitudine comune impiegare dosi di glucocorticoidi relativamente inferiori** rispetto alla forma primaria; tale atteggiamento non trova evidenza in letteratura. Le dosi di glucocorticoidi suggerite sono, infatti, 15-20 mg/die di idrocortisone, da suddividere in più somministrazioni giornaliere.

Una particolare attenzione va posta all'impiego di altre terapie concomitanti che possono richiedere aggiustamenti posologici dei glucocorticoidi (es. GH, estrogeni, anti-convulsivanti).

Gli autori forniscono anche indicazioni riguardo alla terapia glucocorticoidea da utilizzare in pazienti in pregressa terapia con glucocorticoidi esogeni (sostituire prednisolone 5 mg o equivalenti con idrocortisone 15-20 mg/die).

Come nella forma primaria, non esistono marcatori **per valutare l'adeguatezza del trattamento**: ci si deve basare principalmente sulla valutazione clinica del benessere soggettivo del paziente, parametro di difficile valutazione, e della sua qualità di vita mediante specifici questionari, associata alla ricerca di sintomi e segni di sovra-dosaggio (incremento ponderale, insonnia, edemi declivi) o sotto-dosaggio (astenia, nausea, inappetenza, calo ponderale).

Come nella forma primaria, la terapia con DHEA è considerata opzionale, in quanto non esistono studi di evidenza clinica circa un reale beneficio clinico neppure in termini di qualità di vita.

In conclusione, questa sintesi non fornisce nessun nuovo elemento in termini di diagnosi e terapia della SAI rispetto alle revisioni della letteratura già disponibili.

Bibliografia

1. Crowley R, Argese N, Tomlinson J, Stewart P. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, doi: org/10.1210/jc.2014-2476](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2476).
2. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 4855-63](https://doi.org/10.1210/er.2010-0485).
3. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* [2014, 383: 2152-67](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61526-7).
4. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al; Consortium for evaluation of corticotropin test in hypothalamic-pituitary adrenal insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 4245-53](https://doi.org/10.1210/er.2008-0424).
5. De Menis E. Iposurrenalismo centrale. [Endowiki](https://www.endowiki.it/).