



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME News aprile 2004

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

Carissimi,

Vi presento l'elaborato preparato da Faustini e da De Menis che contiene un commento di due articoli che coinvolgono l'endocrinologo nella gestione dei pazienti affetti da insufficienza surrenalica in particolare di quella ad eziologia secondaria: il primo articolo è apparso sul Lancet (W. A. B. Alloio "Adrenal insufficiency" The Lancet; 361:1881-93), il secondo sul Journal Clinical Endocrinology and Metabolism (<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/88/9/4193>), entrambi pubblicati nel 2003.

Questa news è reperibile nel nostro sito www.associazionemediciendocrinologi.it nella Sezione AME News.

Franco Grimaldi

La diagnosi di insufficienza surrenalica secondaria.

Dalla revisione critica degli articoli e dall'esperienza degli autori emergono le seguenti considerazioni.

- 1) La diagnosi di laboratorio non presenta particolari problemi per quanto concerne **l'iposurrenalismo primitivo**: esami basali + ACTH test breve alla dose standard di 250 mcg utilizzando come cut-off per la cortisolemia il valore di 500 nmol/L (18 mcg/dl).
- 2) I criteri diagnostici divengono più complessi, e non sempre condivisi dai vari autori, per quanto riguarda **l'iposurrenalismo secondario**:
 - **le concentrazioni basali di ACTH** non sono di alcuna utilità;
 - **le concentrazioni basali di cortisolo** sono anch'esse di scarso ausilio per il clinico: solo nel caso di concentrazioni basali (ore 8) superiori a 500 nmol/L (18 mcg/dl) possiamo ritenere intatto l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; viceversa, concentrazioni basali inferiori a 100 nmol/L (3.6 mcg/dl) sono indicative di insufficienza surrenalica. Pertanto, nella maggioranza dei casi, ossia per cortisolemia basale compresa tra 100 e 500 nmol/l (3.6-18 mcg/dl) è necessario ricorrere a test dinamici;
 - **tra i test dinamici, l'ipoglicemia insulinica (ITT)** rimane il "gold standard", poiché possiede la maggiore accuratezza. Tuttavia, è controindicata nei pazienti con malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, epilessia. Inoltre, il cut-off per la cortisolemia presenta ancora qualche zona "grigia": in pratica, se la cortisolemia non raggiunge 500 nmol/l (18 mcg/dl), la diagnosi di iposurrenalismo può considerarsi certa, se la cortisolemia supera 550 nmol/L (19.8 mcg/dl) la diagnosi di iposurrenalismo può essere esclusa, se la cortisolemia raggiunge un valore compreso tra 500 e 550 nmol/L (18-19.8 mcg/dl) la diagnosi può essere dubbia;
 - in alternativa all'ITT, quando questo sia controindicato o quando non sia possibile la supervisione da parte di un medico esperto durante l'esecuzione del test, è stato proposto il **test con ACTH sintetico 1-34 a basse dosi** [1 mcg i.v. e prelievo della cortisolemia a 30', con cut-off a 550 nmol/l (19,8 mcg/dl) secondo molti autori, a 600 nmol/l (21,6 mcg/dl) secondo altri]: pur presentando una sensibilità ed un'accuratezza decisamente inferiori

all'ITT, esso sembra essere lievemente più sensibile del test con la dose standard di ACTH sintetico 1-34 (250 mcg i.m o i.v.), ma permangono alcune difficoltà tecniche (diluizione del farmaco, riproducibilità, ecc...).

- **Il test con CRH** è stato proposto per distinguere le cause ipotalamiche dalle cause ipofisarie nell'insufficienza surrenalica secondaria. Tuttavia, viene ribadito come a tutt'oggi manchino criteri certi per definire sia la risposta normale al test sia i valori di cut-off.
- In generale, può essere affermato che nessun test, neppure l'ITT, che possiede la maggiore accuratezza diagnostica, classifica correttamente il 100% dei pazienti. Nei casi dubbi, la storia clinica e la ripetizione del test possono aiutare nell'inquadramento diagnostico.
- Dopo interventi di chirurgia ipofisaria, la valutazione definitiva dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, preferibilmente mediante test dinamico, dovrà essere eseguita non prima di 4-6 settimane dall'intervento.

Dr Marco Faustini

Unità Operativa di Endocrinologia e Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari, Azienda USL di Bologna, Ospedale Belluria, Via Altura, 3 – 40139 Bologna, e-mail: marco.faustini@ausl.bologna.it

Dr. Ernesto De Menis

SOC Medicina 1 - Ospedale Generale Treviso, e-mail: edemenis@ulss.tv.it

INSUFFICIENZA SURRENALICA (Lancet 361: 1881-1892, 2003)

Questa recente revisione della letteratura pubblicata su Lancet pone all'attenzione del clinico alcuni punti di interesse pratico.

Alcuni mesi fa Wiebke Arlt e Bruno Allolio hanno pubblicato su *Lancet* una revisione della letteratura di notevole ausilio per l'endocrinologo interessato ad avere un aggiornamento sulla gestione clinica dell'insufficienza surrenalica (*Lancet* 361: 1881-1892, 2003). Analogamente alle altre revisioni della letteratura, non aggiunge nulla di nuovo; tuttavia, risulta di semplice consultazione e fornisce elementi utili per la pratica clinica quotidiana. Il periodo abbracciato dalla revisione va dal 1966 al dicembre 2002.

Viene anzitutto sottolineato che l'insufficienza surrenalica, pur trattandosi di una condizione morbosa rara (con una prevalenza di 93-140 per milione per l'insufficienza surrenalica primitiva e di 150-280 per milione per l'insufficienza surrenalica secondaria, includendo i casi dovuti a somministrazione cronica di glucocorticoidi esogeni), deve essere conosciuta nelle sue diverse espressioni cliniche, poiché il suo mancato riconoscimento può avere conseguenze gravi per il paziente.

L'elenco delle possibili **cause di insufficienza surrenalica** primitiva e secondaria viene riportato in due distinte tabelle (tabelle 1 e 2), che risultano di facile consultazione, e l'approfondimento viene in parte rimandato alle pubblicazioni originali. Non trattandosi di una review maggiore, l'elenco bibliografico non è particolarmente ricco, ma tuttavia sufficiente per un primo approccio.

Per quanto concerne l'eziopatogenesi dell'insufficienza surrenalica primitiva, oltre alla tubercolosi, all'ipossurrenalismo autoimmune isolato e alle varie combinazioni di patologia poliendocrina autoimmune (tipo 1, tipo 2 e tipo 4), trovano spazio anche le rare forme, di più recente identificazione, legate al cromosoma X ed associate ad accumulo di acidi grassi a catena molto lunga, ossia uguale o superiore a 24 atomi di carbonio (l'adrenoleucodistrofia cerebrale, ad esordio nella prima infanzia e a rapida progressione, e l'adrenomielloneuropatia, spesso ad esordio più tardivo, ossia nel giovane adulto, e a lenta progressione). Infine, un brevissimo accenno viene fatto per le rare forme congenite legate ad alterazioni di specifici geni coinvolti nello sviluppo surrenalico e nella steroidogenesi. Forse, a questo proposito, qualche citazione bibliografica in più sarebbe stata gradita al lettore interessato ad un approfondimento della tematica.

La parte certamente più interessante della review riguarda la gestione clinica del paziente con insufficienza surrenalica.

Per quanto riguarda la **presentazione clinica** (tabella 3), viene ribadito come **l'insufficienza surrenalica acuta** venga spesso inizialmente confusa con un quadro di addome acuto, ritardando la diagnosi. Nel bambino, non raramente essa si presenta come convulsioni ipoglicemiche (da neuroglicopenia). L'esordio clinico dell'insufficienza surrenalica può realizzarsi con ricorrenti episodi ipoglicemici anche nell'adulto, soprattutto se si tratta di un paziente con preesistente diabete mellito tipo I in trattamento insulinico. Nella poliendocrinopatia tipo 2, l'esordio clinico può essere costituito dalla crisi

surrenalica, precipitata dall'aumentata clearance del cortisolo indotta dalla terapia sostitutiva con L-tiroxina instaurata per ipotiroidismo di nuova diagnosi o dalla comparsa di ipertiroidismo autoimmune.

L'insufficienza surrenalica cronica è anch'essa spesso misconosciuta (il 50% dei pazienti ha segni e sintomi di insufficienza surrenalica da oltre un anno al momento della diagnosi). Nelle forme primitive, oltre ai sintomi tipici della condizione morbosa (astenia, ridotta forza muscolare, nausea, anoressia, perdita di peso...) vi è spesso (ma non sempre) iperpigmentazione cutanea. Viceversa, nelle forme secondarie croniche il paziente si presenta spesso con un colorito alabastrino della cute. La carenza cronica di DHEA induce frequentemente perdita della pilosità pubica ed ascellare nelle donne e può contribuire a determinare quella sensazione di malessere generale spesso riportata dai pazienti.

Le indagini di laboratorio possono fare sospettare la diagnosi ancora prima di ricorrere ad indagini ormonali, in presenza di sintomi e segni di presentazione. Il deficit di glucocorticoidi può determinare lieve anemia, linfocitosi, eosinofilia e, in assenza di terapia sostitutiva, aumento delle concentrazioni di TSH. La carenza di mineralcorticoidi può determinare ipovolemia e disidratazione, con ridotta pressione arteriosa ed ipotensione posturale. Iponatremia ed iperpotassiemia sono di frequente riscontro nell'insufficienza surrenalica primitiva (rispettivamente, 90% e 65% dei casi). L'iponatremia può svilupparsi anche nell'insufficienza surrenalica secondaria, ma, ovviamente, non per deficit di mineralcorticoidi, la cui secrezione è ACTH-indipendente, bensì per la perdita della fisiologica inibizione del rilascio di vasopressina da parte dei glucocorticoidi.

Le indagini di laboratorio di più stretto interesse endocrinologico (tabella 4) vengono distinte secondo si tratti di insufficienza primitiva o secondaria. Nel primo caso (**iposurrenalismo primitivo**), le concentrazioni di ACTH sono solitamente elevate, mentre la cortisolemia può risultare talora normale. L'aldosterone sierico può essere normale o lievemente ridotto e l'attività reninica plasmatica è spesso elevata. Le concentrazioni di DHEA appaiono frequentemente ridotte, soprattutto nelle donne. Il test breve con ACTH sintetico 1-34 (Synachten, 250 mcg i.v. o i.m.) è solitamente in grado di confermare la diagnosi, utilizzando come cut-off per la cortisolemia il valore di 500 nmol/L. La ricerca di anticorpi contro la corteccia surrenalica e/o contro la 21-idrossilasi è positiva in oltre l'80% dei pazienti con iposurrenalismo autoimmune e può essere di una qualche utilità pratica solo nelle forme primitive isolate, mentre nelle forme associate a poliendocrinopatia autoimmune non aggiunge nulla alla gestione clinica del paziente. Nei bambini e negli adulti di sesso maschile, in assenza di evidenza inequivocabile di iposurrenalismo autoimmune, può essere proposto il dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga.

I problemi diagnostici maggiori si pongono nel caso di **iposurrenalismo secondario**, in cui le concentrazioni basali di ACTH non sono di alcuna utilità. Le concentrazioni basali di cortisolo sono anch'esse di scarso ausilio per il clinico: solo nel caso di concentrazioni basali (ore 8) superiori a 500 nmol/L possiamo ritenere intatto l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; viceversa, concentrazioni basali inferiori a 100 nmol/L sono indicative di insufficienza surrenalica. Pertanto, nella maggioranza dei casi è necessario ricorrere a test dinamici. Tra questi, il test con ipoglicemia insulinica ("insulin tolerance test": ITT) continua ad essere ritenuto il "gold standard": se il picco di cortisolemia supera il cut-off di 550 nmol/L può essere esclusa l'insufficienza surrenalica, per valori compresi tra 500 e 550 nmol/L può rimanere qualche dubbio (soprattutto se il paziente è sintomatico), mentre per valori inferiori a 500 nmol/L la diagnosi di insufficienza surrenalica può ritenersi certa. Viene, comunque, ribadito come l'ITT sia da ritenersi controindicato in pazienti con storia di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari o epilessia. Inoltre, il test deve essere effettuato sotto la supervisione di personale medico esperto. Il test con metirapone potrebbe rappresentare un'alternativa all'ITT, ma alle note difficoltà al reperimento del farmaco (occorre rivolgersi direttamente alla sede di Novartis, a Basilea) si aggiungono le difficoltà nel dosaggio dell'11-desossicortisolo, disponibile solo in pochi laboratori. È stato anche proposto l'impiego del test breve con ACTH sintetico 1-34 (Synachten, 250 mcg i.v. o i.m.), che tuttavia ha mostrato una sensibilità nettamente inferiore all'ITT; utilizzando un cut-off più elevato (600 nmol/L) rispetto a quello impiegato nell'insufficienza surrenalica primitiva (500 nmol/L), il rischio di sottostima dell'insufficienza surrenalica secondaria potrebbe ridursi, ma non esistono molti studi a tale riguardo. Un'alternativa per migliorare la sensibilità potrebbe venire dal test breve con ACTH sintetico 1-34 a basse dosi (Synachten, 1 mcg i.v. con dosaggio del cortisolo sierico dopo 30 minuti dall'iniezione), ma anche in questo caso molte aree di incertezza sussistono (errori potenziali durante la diluizione del farmaco, possibile adesione del farmaco alla plastica dei sistemi di iniezione). La sensibilità, comunque, sembra essere lievemente superiore a quella mostrata dal test standard con ACTH sintetico 1-34 (250 mcg). Il test con CRH è stato proposto per distinguere le cause ipotalamiche dalle cause ipofisarie nell'insufficienza surrenalica secondaria. Tuttavia, viene ribadito come a tutt'oggi manchino criteri certi per definire sia la risposta normale al test sia i valori di cut-off. Non v'è dubbio, infine, che siano proprio le battute conclusive dei due autori scritte a suggello della parte relativa all'iter diagnostico del paziente con sospetta insufficienza surrenalica secondaria ad incontrare il mio personale plauso e, forse, quello di molti altri colleghi che quotidianamente si adoperano per la gestione clinica dei pazienti con malattie ipotalamo-ipofisarie: nessun test, incluso l'ITT, classifica correttamente *tutti* i pazienti con malattie ipotalamo-ipofisarie: nessun test, incluso l'ITT, classifica correttamente *tutti* i pazienti; alcuni soggetti con insufficienza surrenalica lieve possono presentare un'asse ipotalamo-ipofisi-surrene normale al test dinamico e, viceversa, alcuni soggetti normali possono non superare, seppure di poco, il cut-off di un singolo test. Ne consegue che la persistenza

di sintomi, quali l'astenia, una mialgia diffusa, una ridotta propensione allo sforzo muscolare, debbano indurre il clinico a rivalutare il paziente che ha presentato una normale risposta al test dinamico effettuato per sospetta insufficienza surrenalica secondaria..

Meritevole di un cenno particolare è il breve paragrafo inerente **situazioni diagnostiche specifiche**. Tra queste, un posto particolare è riservato alla eventuale condizione di insufficienza surrenalica secondaria che può comparire **dopo interventi di chirurgia ipofisaria**. In questi casi, viene consigliato di effettuare il test dinamico (test standard con ACTH sintetico 1-34 250 mcg o con ACTH sintetico 1-34 a basse dosi) non prima di 4-6 settimane dall'intervento chirurgico ed, in attesa di sottoporre il paziente all'indagine, di considerare potenzialmente iposurrenalico il soggetto che presenta cortisolemia < 450 nmol/L in terza giornata postchirurgica o < 350 nmol/L in settimana giornata. Tale paziente andrà sottoposto a terapia sostitutiva, da interrompersi 24 ore prima di effettuare il test dinamico.

Altra situazione diagnostica specifica viene considerata **l'insufficienza surrenalica nel paziente critico in terapia intensiva**. Nonostante la malattia grave induca solitamente una iperstimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, l'attivazione delle citochine che caratterizza queste condizioni ad elevata mortalità può indurre un'inadeguata risposta delle cellule ipofisarie corticotrope, portando allo svilupparsi di insufficienza surrenalica secondaria, che a sua volta aumenta ulteriormente il rischio di mortalità. Purtroppo, non esiste unanimità sui criteri per diagnosticare l'insufficienza surrenalica in questi soggetti. Infatti, se da un lato il test standard con ACTH sintetico 1-34 (250 mcg) sembra mantenere una buona sensibilità diagnostica nei pazienti con ridotta cortisolemia di base (< 165 nmol/L) utilizzando il cut-off della cortisolemia a 500 nmol/L, sono state descritte situazioni di parziale insufficienza surrenalica secondaria, caratterizzate da un'assai modesta risposta della cortisolemia (con picco < 248 nmol/L) all'ACTH sintetico 1-34 a fronte di una normale cortisolemia di base. Quest'ultima categoria di pazienti sembra essere più predisposta a sviluppare una condizione di shock ipodinamico catecolamino-dipendente che risponde al trattamento con idrocortisone, in accordo con i dati relativi agli effetti permissivi dei glucocorticoidi sull'azione delle catecolamine. Dal punto di vista pratico, viene consigliato di effettuare un prelievo di base per ACTH e cortisolemia a tutti i pazienti in condizioni critiche, seguito dall'immediata terapia con idrocortisone. In presenza di cortisolemia > 700 nmol/L, si interromperà il trattamento; in caso contrario, si procederà all'esecuzione del test standard breve con ACTH sintetico 1-34.

Come ultima situazione diagnostica peculiare viene considerata la necessità o meno di sottoporre il paziente con insufficienza surrenalica a **tecniche di imaging**. L'imaging surrenalica non è indicata nei casi di diagnosi certa di iposurrenalismo primitivo autoimmune o in caso di adrenomielloneuropatia. Viceversa, se si sospetta una causa infiltrativa, emorragica o neoplastica, viene consigliata la TC addominale. Nell'insufficienza surrenalica secondaria da causa ignota viene consigliata la RM della regione ipotalamo-ipofisaria, per rivelare la presenza di eventuali masse occupanti spazio o di sella vuota.

Al **trattamento dell'iposurrenalismo** viene dedicata la parte finale della review. La **terapia sostitutiva con glucocorticoidi** viene di preferenza effettuata con idrocortisone o cortisone acetato, poiché i glucocorticoidi di sintesi a lunga emivita (prednisolone, desametasone) si associano ad elevata attività glucocorticoidica notturna, evento sfavorevole che dovrebbe invece essere evitato per cercare di mimare il fisiologico pattern circadiano di secrezione di glucocorticoidi. La dose sostitutiva media nell'adulto viene indicata tra 15 e 25 mg di idrocortisone, equivalente a 25-37.5 mg di cortisone acetato (che richiede la conversione a cortisolo da parte della 11-idrossisteroidodeidrogenasi tipo 1). La somministrazione orale di questi farmaci conduce generalmente ad un piccolo sovralfisiologico delle concentrazioni sieriche di cortisolo, seguito da una rapida discesa della cortisolemia a valori inferiori a 100 nmol/L a distanza di 5-7 ore dall'ingestione. Studi conclusivi sulla necessità di frammentare la dose complessiva di glucocorticoidi in 2 o 3 somministrazioni giornaliere non sono a tutt'oggi disponibili. Pertanto, il problema rimane aperto (personalmente mi annovero tra coloro che prediligono le 3 somministrazioni giornaliere, ma è una visione affatto personale del problema che esula dagli obiettivi di questa rubrica, ndr). Parimenti irrisolta rimane la questione dei parametri biochimici obiettivi da utilizzare per ottimizzare il trattamento sostitutivo con glucocorticoidi. Viene ribadito il concetto che le concentrazioni sieriche di ACTH non sono di alcun aiuto. Anche l'escrezione urinaria di cortisolo libero nelle 24 ore (al di là dell'affidabilità dei dosaggi di routine del cortisolo libero urinario, ndr) non pare essere di grande utilità pratica, se si escludono i casi di mancata aderenza allo schema terapeutico per scarsa compliance del paziente ad assumere il farmaco. La delineazione di una curva giornaliera della cortisolemia ("serum cortisol day curve"), costruita mediante dosaggi effettuati su campioni ottenuti da prelievi venosi distribuiti nell'arco della giornata ed in corso di terapia sostitutiva, è stata più volte proposta, ma non ha trovato unanime consenso. Pertanto, il giudizio clinico rimane di primaria importanza. In una tabella stilata dagli autori vengono riportati i sintomi e i segni riportati in 53 pazienti con iposurrenalismo sottoposti a terapia sostitutiva. Dalla disamina dei dati, emerge come nell'iposurrenalismo secondario sia lievemente più elevato il rischio di sovradosaggio, essendo maggiore la percentuale di pazienti che sviluppano obesità.

Per quanto attiene la **terapia sostitutiva con mineralcorticoidi**, da effettuarsi solo nell'insufficienza surrenalica primitiva, le dosi consigliate di fludrocortisone variano da 0.05 a 2 mg/die, tenendo conto che 20

mg di idrocortisone sono equivalenti a 0.05 di fludrocortisone. Infatti, anche i glucocorticoidi contribuiscono al pool di mineralcorticoidi, potendosi legare ai recettori dei mineralcorticoidi. Elementi utili per il monitoraggio della terapia sostitutiva con mineralcorticoidi sono considerati la natremia, la potassiemia, l'attività reninica plasmatica e, soprattutto, la pressione arteriosa.

Infine, per quanto riguarda la **terapia sostitutiva con deidroepiandrosterone (DHEA)**, viene sottolineato come manchino sia dati su larga scala sia preparazioni farmacologicamente testate del farmaco. In attesa di questi elementi, gli autori consigliano, pertanto, di riservare il trattamento (con dosi di 25-50 mg al giorno, da assumersi al mattino) ai pazienti che continuano ad accusare malessere nonostante l'ottimizzazione della restante terapia sostitutiva. A questo proposito, tuttavia, si potrebbe obiettare che, sulla scorta di quanto detto a proposito delle indubie difficoltà a stabilire dei criteri obiettivi di ottimizzazione della terapia sostitutiva con glucocorticoidi e con mineralcorticoidi, non esiste conseguentemente un consenso sui criteri da utilizzare per stabilire quali pazienti con iposurrenalismo siano da trattare con DHEA (ndr). In ogni caso, qualora si decida di trattare un paziente, come indicatore possono utilizzarsi le concentrazioni di DHEAS, che devono mantenersi nella parte media dell'intervallo per età e sesso. Rimane, inoltre, da definire la dose eventualmente da somministrare negli anziani con iposurrenalismo, in considerazione della fisiologica tendenza al declino delle concentrazioni di DHEAS nell'età avanzata.

Un breve paragrafo a se stante viene riservato alla **prevenzione e gestione clinica delle crisi surrenaliche**. Viene sottolineata l'importanza di informare il paziente sulla necessità di aggiustare la dose di glucocorticoidi in particolari condizioni (ad esempio raddoppiando la dose in caso di febbre elevata) e di sostituire le formulazioni orali con quelle parenterali in caso di vomito o diarrea. In caso di stress chirurgico minore o moderato, dosi aggiuntive di idrocortisone pari a 25-75 mg nelle 24 ore sono generalmente sufficienti, mentre nel caso di interventi chirurgici maggiori, traumi o malattie che richiedano una terapia intensiva vengono generalmente impiegate infusioni di idrocortisone (alla dose di 100-150 mg) in soluzione glucosata al 5% nell'arco delle 24 ore. In caso di crisi addisoniana, deve essere somministrato idrocortisone per via endovenosa (100 mg), facendo seguire il bolo dall'infusione continua (100-200 mg) nell'arco delle prime 24 ore unitamente all'infusione di grandi quantità di soluzione salina fisiologica (inizialmente alla velocità di 1L/h) sotto monitoraggio cardiologico. Nel caso di crisi addisoniana accertata o sospetta in un paziente non noto per essere iposurrenalico, il trattamento sarà preceduto da un prelievo basale per cortisolo ed ACTH, senza attendere tuttavia i risultati delle indagini di laboratorio per iniziare il trattamento.

La revisione prosegue con alcune raccomandazioni relative a **situazioni terapeutiche particolari**. In caso di **ipertiroidismo attivo**, condizione che si associa ad un aumentata clearance del cortisolo per azione degli ormoni tiroidei, la dose di glucocorticoidi dovrà essere raddoppiata o triplicata, secondo necessità. Inoltre, la terapia sostitutiva con tiroxina in caso di **ipotiroidismo** dovrà essere iniziata solo dopo che l'iposurrenalismo sia stato adeguatamente trattato, per evitare il rischio di favorire l'insorgenza di crisi addisoniana. Durante il terzo trimestre di **gravidanza**, viene consigliato di incrementare del 50% la dose sostitutiva di glucocorticoidi, mentre la dose di mineralcorticoidi andrà aggiustata in base alla pressione arteriosa e alla potassiemia (l'attività reninica plasmatica non potrà essere utilizzata come indicatore della terapia, per il suo fisiologico incremento durante la gravidanza). Al momento del travaglio, le raccomandazioni per la terapia sostitutiva con idrocortisone sono quelle impiegate per eventi chirurgici maggiori (100 mg/24 ore, continuando fino a 48 ore dopo il parto). In corso di terapia con **rifampicina** (per iposurrenalico tubercolare) o **mitotane** (per iposurrenalismo postchirurgico in caso di carcinoma surrenalico), la dose di glucocorticoidi andrà raddoppiata (talora triplicata, in caso di terapia con dosi elevate di mitotane, per la marcata riduzione della quota biodisponibile di glucocorticoidi indotta dal farmaco).

Infine, una considerazione conclusiva sulla **qualità della vita** percepita dai pazienti. Alcuni studi dimostrano come i pazienti con insufficienza surrenalica presentino una evidente riduzione della qualità di vita, secondo alcuni autori paragonabile a quella percepita dai pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia. Da qui la necessità di proseguire nell'intento di ottimizzare la terapia sostitutiva e di effettuare studi controllati su larga scala per verificare se l'aggiunta di DHEA agli schemi terapeutici attuali possa migliorare questo parametro.

Dott. Marco Faustini Fustini

Unità Operativa di Endocrinologia

Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari

Azienda USL di Bologna - Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore

Via Altura, 3 - 40139 Bologna

e-mail: marco.faustini@ausl.bologna.it

COMMENTO

La difficile diagnosi di insufficienza surrenalica secondaria: un lavoro contro l'utilizzo del CRH test nella pratica clinica.

I. Lopez Schimdt et al.: Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the Corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. J Clin Endocrinol Metabol 88: 4193-4198, 2003.

I pazienti con lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria (neoplasie, interventi chirurgici, radioterapia ecc) sono a rischio di insufficienza surrenalica secondaria. Questa può essere clinicamente manifesta o rendersi evidente solo in condizioni di "stress" (insufficienza surrenalica latente). Una corretta diagnosi di insufficienza surrenalica è fondamentale.

- una mancata diagnosi pone il paziente ad alto rischio di morbilità e mortalità specie in caso di eventi stressanti, in primis interventi chirurgici.
- una diagnosi erronea di insufficienza surrenalica comporta una non necessaria terapia sostitutiva con glucocorticoidi che risulta spesso di difficile gestione e non scevra da effetti collaterali.

Non esiste tuttavia consenso sulle procedure diagnostiche per la valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Anche il gold standard, il test all'ipoglicemia insulinica (ITT), presenta dei limiti diagnostici e non è immaginabile una sua applicazione routinaria. Ripetutamente viene postulato che il CRH test sia un test appropriato nella diagnostica dell'insufficienza surrenalica secondaria.

Il lavoro del gruppo di Lopez-Schmidt dell'Università di Essen (J. Clin. Endocrinol. Metabol. 88:4193-4198, 2003) ha valutato l'utilità del CRH test e della cortisolemia mattutina nella diagnostica dell'insufficienza surrenalica secondaria. Sono stati studiati 54 pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria, in grande maggioranza adenomi ipofisari, e 20 controlli sani. I pazienti sono stati classificati in affetti e non affetti da insufficienza surrenalica sulla base della risposta del cortisolo durante il test all'ITT. Sono stati valutati la cortisolemia mattutina e la risposta del cortisolo a 100 mcg e.v. di CRH umano. I risultati dimostrano che appropriati cut-off di cortisolemia mattutina permettono di classificare correttamente la funzione HPA nel 53% dei pazienti: infatti se la cortisolemia mattutina era inferiore a 3.5 mcg% il paziente aveva un'insufficienza surrenalica, mentre se risultava > 10 mcg% il paziente aveva una preservata funzione HPA. Nel caso la cortisolemia mattutina fosse compresa fra questi due valori la funzione HPA non poteva essere correttamente classificata e quindi era richiesto un ulteriore test. Il risultato importante dello studio è che il test al CRH non risulta utile in questo sottogruppo di 18 pazienti, perché risulta discordante con l'ITT in ben 11 pazienti.

Le conclusioni sono che la cortisolemia mattutina rappresenta un esame utile nel ridurre il numero di pazienti con possibile insufficienza dell'asse HPA che devono essere sottoposti ad ulteriori test, ma in questo caso il CRH non è utile.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE:

- A) La cortisolemia mattutina è un semplice esame che permette da solo di classificare la funzione HPA come sufficiente o insufficiente in molti pazienti e quindi di selezionare i soggetti da sottoporre ad un test di secondo livello.
- B) Le considerazioni riguardo ai test di secondo livello:
 - ITT: rappresenta il gold standard, ma non è deve essere utilizzato di routine perché ha controindicazioni definite ed è costoso da gestire.
 - CRH test: non ha attualmente indicazioni perché 1) non sono stati definiti dei cut-off di normalità per la risposta 2) i risultati dei pochi studi eseguiti sono discordanti riguardo l'utilità 3) il costo e la disponibilità del farmaco rappresentano notevoli limitazioni pratiche
 - ACTH test: rappresenta il test di riferimento per l'endocrinologo clinico. Il test a basse dosi sembra superiore al test con dosi standard per una maggiore sensibilità.

Dott. Ernesto De Menis

SOC Medicina 1

Ospedale Generale Treviso

e-mail: edemenis@ulss.tv.it