

Ipocorticosurrenalismo secondario: come valutare il compenso? Differenze con la forma primaria?

Vincenzo Cappiello¹, Jacopo Giannelli¹, Roberta Giordano²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia

²Dipartimento di Scienze Cliniche Biologiche, Università di Torino; SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia

Corrispondenza

Roberta Giordano,

SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Dogliotti 14, 10126, Torino; Italia

email: roberta.giordano@unito.it

tel: +39-011-6709586

fax: +39-011-6647421

Introduzione

L'ipocorticosurrenalismo secondario (Secondary Adrenal Insufficiency, SAI) è una condizione patologica dovuta ad una inadeguata secrezione di cortisolo a causa della carenza di ormone adrenocorticotropo (ACTH) [1]. Rispetto alla forma primaria, il SAI risulta di più frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza stimata (fatta eccezione per la forma da steroidi esogeni) di 150-280 casi/milione di abitanti [1].

Quadro Clinico

Il SAI differisce dalla forma primaria per l'assenza della melanodermia, la maggiore frequenza di forma paucisintomatiche e la minor frequenza di esordio con crisi ipocorticosurrenalica acuta [1,2]. Inoltre, nel SAI possono comparire segni e sintomi di altri deficit ipofisari, rendendo la diagnosi più difficile rispetto alla forma primaria. Una volta posto il sospetto clinico di SAI, la diagnosi biochimica differisce da quella della forma primaria per l'impiego di test di stimolo differenti, in particolare test di tolleranza all'insulina (ITT) ed il test di stimolo con ACTH alla dose di 1 mcg; test impiegati in un maggior numero di pazienti rispetto alla forma primaria per il più alto numero di casi con cortisolemia al mattino nei limiti di norma [1]. Come per la forma primaria, i pazienti affetti da SAI necessitano di una terapia sostitutiva glucocorticoidea (GC) cronica, che viene generalmente somministrata con dosi lievemente inferiori (15-20 mg al dì di idrocortisone) e prevede modalità di somministrazione che possono essere anche mono o bi-giornaliera [1]. Rispetto alla forma primaria non è necessaria la supplementazione con Fludrocortisone, vista l'integrità della secrezione mineralcorticoidea.

Criteri di valutazione clinica della terapia sostitutiva

Analogamente alla forma primaria, uno dei maggiori problemi legati alla terapia sostitutiva GC è la necessità di valutarne l'adeguatezza e renderne agevole il monitoraggio. Il modo migliore per stimare l'adeguatezza della terapia sostitutiva GC nel SAI, così come nella forma primaria, è, ANCORA OGGI, la valutazione clinica, mentre i vari parametri biochimici proposti non paiono affidabili [1]. In particolare, in tutti i pazienti con SAI, così come nella forma primaria, occorre ricercare con molta attenzione la presenza di segni clinici di sotto- e sovra-dosaggio. In particolare, Arlt et al. ha proposto una valutazione clinica strutturata con il calcolo di un punteggio clinico [3]. In particolare, ha proposto di assegnare ad ogni segno o sintomo presente un +1 se suggestivo di

sovra-dosaggio, o -1 se suggestivo di sotto-dosaggio. I punteggi compresi tra +2 e -2 sono indicativi di adeguata terapia sostitutiva. (Tab. 1). Anche la valutazione della qualità della vita (QoL) rappresenta un modo per valutare l'adeguatezza della terapia GC. A tal proposito, nella forma primaria è stato sviluppato un questionario specifico di 30 domande (AddiQoL) [4], la cui valutazione può fornire, integrata con quella clinica, uno strumento aggiunto per il monitoraggio della terapia GC. Tale questionario non è però stato validato nel SAI, dove vengono invece spesso impiegati questionari per valutazione di pazienti con altra patologia ipofisaria, quale deficit di GH ed ipopituitarismo [1].

Valutazione biochimica

Per quanto concerne i parametri biochimici di adeguatezza della terapia GC, alcuni Autori hanno proposto l'impiego della cortisolemia o della cortisoloria delle 24 ore, ma entrambi non hanno mostrato una chiara affidabilità e soprattutto una stretta correlazione con parametri clinici di sovra- o sotto-dosaggio [1]. Il dosaggio della cortisolemia sierica dopo l'assunzione della terapia GC può essere utile nel caso in cui si sospetti una condizione di malassorbimento o un'aumentata clearance metabolica dei GC [1, 2]. In particolare, una possibile strategia di monitoraggio sarebbe, secondo alcuni Autori, quella di utilizzare dei nomogrammi di cortisolemia correlati al peso e alla superficie corporea dei pazienti, impostando una dose iniziale di GC e modificandola sulla base della cortisolemia valutata dopo 4 ore dall'assunzione dei GC [5]. Il dosaggio della cortisoloria delle 24 ore può essere utile nel caso in cui si sospetti un'aumentata clearance metabolica o un sovradosaggio dei GC [2]. Più recentemente è stata proposta la valutazione del cortisolo salivare e soprattutto del cortisone salivare come indice di adeguata terapia, poiché il cortisone salivare ha il vantaggio di essere dosabile anche quando i livelli sierici di cortisolo sono bassi e non subisce possibili interferenze con l'idrocortisone assunto oralmente [6]. In alternativa ai parametri ormonali, sono stati proposti alcuni parametri biochimici indiretti dell'azione dei GC quale la conta leucocitaria, la glicemia a digiuno ed i marcatori di citolisi e di colestasi epatica. Tali parametri possono essere utili soprattutto per valutare condizioni di sovra-dosaggio, ma non permettono di esprimere un giudizio complessivo sul compenso e possono essere modificati da altre terapie sostitutive concomitanti, in particolare quella con GH [1,2].

Tabella 1: Sintomi e segni clinici di sotto- e sovradosaggio (modificato da [3])

Sotto-dosaggio	Sovra-dosaggio
Stanchezza	Insonnia
Perdita di energia	Infezioni ricorrenti
Forza ridotta	Edemi periferici
Mialgia	Lombalgie
Nausea	Iperfagia
Perdita di peso (>3 Kg)	Incremento di peso (>3 Kg)
Glicemia a digiuno <60 mg/dL, sintomi da ipoglicemia	Glicemia a digiuno > 100 mg/dL
Iposodiemia o iperpotassiemia	Ipersodiemia o ipopotassiemia
Ipotensione arteriosa (PAS < 100 mmHg, PAD < 60 mmHg)	Ipertensione arteriosa (PAS >140 mmHg, PAD > 90 mmHg)

Conflitti di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali. Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Lecture Consigliate

1. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888-3921. Doi: 10.1210/jc.2016-2118
2. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W (2015) Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:216-226. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1
3. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S and Allolio B (2006) Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 384-389. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02473.x
4. Øksnes M, Bensing S, Hulting AL et al (2012). Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab* 97:568-576. doi: 10.1210/jc.2011-1901
5. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al (2004). Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(3):367-75. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02106.x
6. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R (2017) Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24:161-168. doi: 10.1097/MED.0000000000000328