



Metti un mattino in ambulatorio ipertensione...

Isabella, 30 anni, insegnante della scuola dell'infanzia, in corso di visita del lavoro scopre valori pressori elevati (140/95 mmHg), confermati al monitoraggio pressorio delle 24 ore (ipertensione arteriosa di I grado) e lieve ipokaliemia (K^+ 3.2 mmol/L). Viene quindi indirizzata al nostro ambulatorio dell'ipertensione. In visita, riferisce che da mesi alla fine del turno lavorativo va subito a casa a riposarsi, perché è sempre molto stanca, ma d'altronde a dover seguire sempre tutti quei bambini così piccoli...e poi è imbarazzata nei rapporti con i ragazzi perché ha sempre avuto qualche chilo in più (BMI 26.8 kg/m²) e quei fastidiosi peli in eccesso. Riferisce irregolarità mestruali, sin dal menarca, insorto all'età di 15 anni. Non fuma, ha una familiarità positiva per ipertensione arteriosa, ma negativa per diabete mellito ed eventi cardiovascolari precoci. All'esame obiettivo non mostra segni di ipercortisolismo (non strie rubre, non gibbo, non facies lunare, non ipotrofia degli arti) e ha uno score di Ferriman-Gallwey di 11.

Viene avviato supplemento con potassio e richiesto lo studio delle secondarietà tensive, in considerazione della giovane età:

- EcoDoppler arterie renali normale
- secrezione catecolaminica di norma
- TSH 2.05 μ UI/mL
- aldosterone basale 75-89 pg/mL (v.n. 85-324), renina diretta 5-7 mUI/mL (v.n. 4.4-46.1);
- cortisolo post test di soppressione con Desametasone 1 mg (DST) 55 μ g/L (v.n. <18)

A seguito di tali riscontri vengono richiesti ulteriori approfondimenti:

- cortisoloria 24 ore (UFC) 290-370 nmol/die (v.n. 16-170)
- cortisolemia ore 08:00 → 23:00 263 → 107 μ g/L (v.n. 37-194)
- ACTH ore 8:00 42 ng/L v.n. 3.6-60.5)
- Cortisolo salivare ore 23:00 2.70 e 3.24 ng/mL (v.n. 0.47-2.68)
- Test desametasone+CRH: cortisolo 15 min post CRH: 117 μ g/L;
- cortisolo post DST 8 mg prolungato: 38 μ g/L, vs basale 263 μ g/L)
- androgeni, in fase follicolare precoce, testosterone tot 0.25 ng/ml (v.n. 0.08-0.50), DHEAS 2980 μ g/L (v.n. 560-2830) ed androstenedione 4.8 ng/mL (v.n. 0.3-3.7)
- OGTT 75 g (glicemia 0' 98, glicemia +120' 135 mg/dL)
- DEXA lombare Z-score L1-L4: +1.9 SD, senza cedimenti alla morfometria vertebrale
- RM ipofisi con mdc: negativa per lesioni espansive sellari
- TC addome con mdc: iperplasia surrenalica bilaterale

Verso quale diagnosi vi orientereste maggiormente e quali accertamenti ulteriori effettuereste?

- 1. ipercortisolismo ACTH dipendente di verosimile origine ipofisaria, proporrei l'esecuzione del cateterismo dei seni petrosi, in considerazione dell'esito negativo della RM ipofisi*
- 2. sindrome da resistenza ai glucocorticoidi (GC) generalizzata, proporrei la ricerca della mutazione di NR3C1 nella paziente e l'esecuzione del test DST 1 mg nei familiari di I grado*
- 3. secrezione autonoma di cortisolo mild, in iperplasia surrenalica bilaterale, possibile proporre cateterismo delle vene surrenaliche per ipercortisolismo*
- 4. pseudo-Cushing in paziente con sospetta sindrome dell'ovaio policistico, proporrei l'esecuzione del test DDAVP*

La risposta è la numero 2

sindrome da resistenza ai glucocorticoidi (GC) generalizzata, proporrei la ricerca della mutazione di NR3C1 nella paziente e l'esecuzione del test DST 1 mg nei familiari di I grado

Perché

la sindrome da resistenza ai GC generalizzata è una rara sindrome per lo più su base genetica, correlata a mutazione con perdita di funzione a carico del gene NR3C1 che codifica per il recettore dei glucocorticoidi, il quale determina una riduzione della sensibilità periferica agli stessi, con conseguente aumento compensatorio dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Può avere un'ereditarietà autosomica recessiva o dominante, ma può anche potenzialmente presentarsi in maniera sporadica a seguito di mutazioni de novo. Nell'ambito della sindrome, a seconda delle basi molecolari, vi è un'ampia gamma di presentazioni cliniche, da forme paucisintomatiche, a forme severe con esordio pediatrico. Raramente i pazienti presentano sintomi severi da deficit di GC, l'unica manifestazione può essere la fatigue, probabilmente correlata ad un deficit relativo di GC, non compensato dall'iperattivazione dell'asse. Si ritiene che l'aumento dei livelli di ACTH favorisca: l'iperplasia surrenalica bilaterale, presente nel l'81% dei soggetti, l'aumentata produzione di steroidi con attività mineralcorticoide, tra cui cortisolo, desossicorticosterone e corticosterone con conseguente sviluppo di ipertensione arteriosa ed ipokaliemia (presente in circa la metà dei casi) e l'aumentata produzione androgenica (DHEAS, androstenedione) con sintomi da virilizzazione nella donna, variabili da genitali ambigui a pubarca precoce e/o ad acne, irsutismo, oligo-amenorrea ed infertilità, sintomi presenti in circa il 76% dei soggetti affetti. Verosimilmente, i meccanismi sottostanti sono più complessi, considerando che in alcuni casi, come nella nostra paziente, i valori di ACTH non sono particolarmente aumentati.

Dal punto di vista biochimico questa sindrome si associa ad un quadro di ipercortisolismo con valori di ACTH inappropriatamente alti o normali in virtù del ruolo compensatorio. Per quanto la secrezione di cortisolo sia settata su valori assoluti più elevati, due aspetti fondamentali della sua fisiologia sono preservati: ritmicità circadiana (cortisolemia ore 08:00 → 23:00) e modulabilità in corso di test dinamici. La differente risposta ai test DEX+CRH e DST 8 mg prolungato è spiegata dal fatto che la resistenza recettoriale viene vinta solo in presenza di dosi elevate di steroide esogeno e dopo esposizione prolungata.

Dal punto di vista clinico non sono presenti né le stigmati tipiche della sindrome di Cushing, né le sue complicanze glicometaboliche e osteometaboliche: anzi, l'eccesso di androgeni esercita un effetto protettivo nei confronti del deterioramento della densità minerale ossea.

La risposta n° 3 è sicuramente sbagliata in considerazione dei livelli inappropriati di ACTH e della modulabilità del cortisolo da parte del CRH. Analogamente, la risposta al test DEX+CRH esclude uno pseudocushing (risposta n° 4 sbagliata). La diagnosi differenziale più complessa è certamente quella con la malattia di Cushing (risposta 1), condizione anch'essa in cui la secrezione eccessiva di cortisolo conserva un certo grado di modulabilità da parte degli stimoli esterni. In questo caso, l'elemento discriminante è rappresentato dalla preservazione del ritmo circadiano del cortisolo, che fa propendere per la risposta 2. Nel sospetto di sindrome da resistenza ai GC, viene proposto di sottoporre i parenti di I grado al test DST 1 mg. Tuttavia, considerando la presenza di forme non familiari, secondarie a mutazioni de novo, in caso di forte sospetto clinico lavori più recenti consigliano anche l'esecuzione dell'indagine genetica volta alla ricerca di mutazioni a carico del gene NR3C1. Il trattamento della resistenza ai GC si basa sulla somministrazione di steroidi a lunga durata d'azione in grado di sopprimere l'ACTH.

Bibliografia di riferimento

1. Vitellius G, Lombes M. Genetics in Endocrinology: Glucocorticoid resistance syndrome. Eur J Endocrinol. 2020 Feb
2. Nicolaides NC, Charmandari Primary Generalized Glucocorticoid Resistance and Hypersensitivity Syndromes: A 2021 Update. Int J Mol Sci. 2021 Oct.
3. Bertherat J, Bourdeau I, Bouys L, Chasseloup F, Kamenický P, Lacroix A. Clinical, Pathophysiologic, Genetic, and Therapeutic Progress in Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. Endocr Rev. 2023 Jul 11
4. Sevilla LM, Jiménez-Panizo A, Alegre-Martí A, Estébanez-Perpiñá E, Caelles C, Pérez P. Glucocorticoid Resistance: Interference between the Glucocorticoid Receptor and the MAPK Signalling Pathways. Int J Mol Sci. 2021 Sep 17
5. Gossain VV, El-Rifai M, Krishnan P, Bhavsar B. Cushing's syndrome with no clinical stigmata - a variant of glucocorticoid resistance syndrome. Clin Diabetes Endocrinol. 2018 Dec
6. Van Rossum EF, Lamberts SW. Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec.
7. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Dec.

AUTORI

Chiara Lopez

chiara.lopez@fastwebnet.it

Mirko Parasiliti-Caprino

mirko.parasiliticaprino@unito.it

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U.

Dipartimento di Scienze Mediche

Università degli Studi di Torino

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore
È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale