

Insufficienza surrenalica e scarso accrescimento ponderale nel lattante



Brunetto Boscherini*, Daniela Galeazzi**

*Professore Ordinario di Clinica Pediatrica, Università di Roma Tor Vergata

**Dirigente medico pediatra USL Umbria 2

La madre porta Anita, di 7 mesi e mezzo, dal pediatra curante, perché improvvisamente ha presentato 2 episodi di vomito, 3 scariche diarroiche e, dopo poche ore, sonnolenza. Anche il fratello gemello aveva avuto contemporaneamente una analoga sintomatologia, durata 3 giorni, ma con meno sonnolenza. Il pediatra conosce Anita dalla nascita, avvenuta alla 33° settimana di gravidanza: parto gemellare, con taglio cesareo d'urgenza, per eclampsia materna.

Peso e lunghezza neonatale erano adeguati per l'età gestazionale (AGA): peso 1960 g = 0.45 SDS (standard deviation score o z-score), lunghezza 43 cm = 0.21 SDS, Apgar 8-9. L'adattamento nelle prime ore di vita è stato regolare, non distress respiratorio, glicemia normale. Lo screening neonatale esteso, anche per malattie metaboliche, è risultato negativo. Anche il fratello gemello è AGA (alla nascita peso g 2130, lunghezza 45 cm). I genitori sono italiani, in buona salute e non consanguinei. Nei controlli mensili successivi alla nascita, mentre il gemello presentava un normale accrescimento staturale-ponderale, quello ponderale della bambina risultava scarso. All'esame obiettivo Anita non presentava note dismorfiche, il rapporto tronco/arti era normale, la circonferenza cranica nella norma, lo sviluppo psico-motorio adeguato all'età.

All'età di 6 mesi, durante un ricovero in ospedale per una breve gastroenterite, era stata rilevata iponatremia (129 mEq/l), che non aveva però indotto i sanitari a un approfondimento diagnostico; non si conosce la concentrazione ematica del potassio, per emolisi del campione.

A 7 mesi di vita, la bambina continuava ad alimentarsi con difficoltà e rifiutava gli alimenti solidi, per cui era ancora a dieta latte esclusiva, peso 5 kg (-3.57 SDS), lunghezza 65 cm (-0.97 SDS), rapporto peso/lunghezza < 3° centile, deficit ponderale pari al 29%, che è considerato di media entità. Data la negatività dell'anamnesi e dell'esame obiettivo e in considerazione del deficit ponderale invariato nel tempo, il pediatra aveva ritenuto necessario praticare alcuni esami (emocromo, creatinemia, transaminasi, IgA totali, esame urine), risultati peraltro normali.

Durante la visita all'età di 7 mesi e mezzo, il pediatra, avendo rilevato disidratazione, pallore, astenia, moderata ipotonia muscolare, sonnolenza, richiedeva esami in urgenza, da cui si rilevava: ipoglicemia (45 mg/dl, vn 60-100), importante iponatremia (125 mEq/l, vn 135-145), moderata iperpotassiemia (6.3 mEq/l, vn 3.5-5.1), esame delle urine negativo. Data la sintomatologia clinica e l'iponatremia, Anita viene inviata a ricovero in un ospedale di 2° livello. All'ingresso le alterazioni metaboliche e i valori ematochimici vengono ricon-

fermati (Tabella 1), viene posta pertanto la diagnosi di "crisi surrenalica globale"; l'infusione lenta di soluzione salina ipertonica e cortisolo ad alte dosi ripristina nel giro di pochi giorni l'equilibrio metabolico; la successiva terapia per os con un farmaco glicocorticoide (cortisolo) associato a uno mineralocorticoide (fludrocortisone) consente una buona ripresa della crescita ponderale.

Le cause conosciute di iposurrenalismo globale nei primi 2 anni di vita sono indicate nella Tabella 2. Nella nostra bambina potevano essere escluse la "sindrome di Smith-Lemli-Opitz", per l'aspetto non dismorfico; la "adrenoleucodistrofia neonatale", per l'assenza di crisi surrenalica alla nascita e il normale sviluppo psico-motorio; le varie forme di sindrome adrenogenitale per il normale aspetto femminile dei genitali esterni; la "delezione del DNA mitocondriale", per l'assenza di sordità, cataratta e acidosi lattica; la "fibrosi cistica", per il normale screening neonatale; infine, all'anamnesi non risultavano infezioni o emorragia del surrene.

Al contrario, non potevano essere escluse le mutazioni dei geni SF-1 e STAR responsabili di una sintomatologia compatibile con quella osservata nella nostra bambina; pertanto si è fatto ricorso alla genetica molecolare, che ha evidenziato una mutazione del gene STAR, responsabile del quadro clinico definito "Iperplasia Surrenalica Lipoidea (ISL) congenita".

Questa diagnosi giustifica ampiamente la crisi surrenalica ma: esiste un rapporto tra Scarso Accrescimento Ponderale (SAP) del lattante e Insufficienza Surrenalica (IS) globale congenita? E inoltre, qual è il comportamento di fronte al riscontro anche occasionale di iponatremia in una lattante con SAP?

Iponatremia nel lattante con SAP. Come procedere?

Il primo provvedimento è stabilire l'origine dell'iponatremia. Il dosaggio contemporaneo della sodiemia e della sodiuria su spot di urine, permette di chiarire il problema: una natruria >20 mEq/l in corso di iponatremia, anche se modesta, indica che l'iponatremia dipende dal mancato riassorbimento renale del sodio.

TABELLA 1. Esami all'ingresso in ospedale durante la crisi surrenalica

	VALORI ALL'INGRESSO	VALORI NORMALI
Na ⁺ urinario	26	< 10-20 mEq/l in corso di ipoNa ⁺
K ⁺	6.3	3.5-5.1 mEq/l
Glicemia	45	60-100 mg/dl
Osm plasmatica	270	275-295 mOsm/l
PRA	677	5-270 pg/ml
17OHP	80	< 100 ng /dl
ACTH	104	0-46 pg/ml
Cortisolemia	2.9	0.6-19.8 mcg/dl
Aldosteronemia	< 25	320-1300 pg/ml
ECO vie genitali	normale	
Cariotipo	46 XX	

TABELLA 2. Cause di Insufficienza surrenalica nei primi 2 anni di vita

Disgenesia-ipoplasia del surrene	Mutazione di SF1 o di DAX-1
Distruzione surrene	Autoimmune, infezioni, emorragie, ALD neonatale
Difettosa steroidogenesi	Sindrome adrenogenitale congenita Delezione STAR Delezione mitocondriale
Difetti biosintesi del colesterolo	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

Inoltre, quando l'esame clinico e gli esami di screening non consentono di identificare l'etiologia dello SAP, si deve considerare anche la possibilità di cause rare tra cui anche l'IS latente. Se poi all'iponatriemia, si associano ipernatruiria, iperpotassiemia e ipoglicemia, il sospetto è di IS globale, sia da aldosterone che da cortisolo.

Ritorniamo al nostro caso

Inizialmente l'IS non è stata considerata una possibile causa di SAP sia dal curante che durante il primo ricovero. Solo la crisi surrenalica insorta all'età di 7 mesi e

mezzo, in corso di stress (gastroenterite), ha evidenziato una IS congenita globale fino ad allora in fase latente, che era stata evidentemente la causa dello SAP. La genetica molecolare ha successivamente dimostrato che l'IS era secondaria alla mutazione del gene STAR e, poiché la crisi surrenalica era insorta dopo il periodo neonatale, la diagnosi definitiva è stata di varietà "non classica" della ISL congenita.

Iperplasia surrenalica lipoidea congenita: di cosa si tratta?

L'ISL congenita è la forma più grave delle iperplasie surrenaliche congenite

(OMIM# 201710), la trasmissione è autosomica recessiva. È caratterizzata dalla carenza, di vario grado, della proteina StAR (codificata dal gene STAR, 8p11), che impedisce l'inizio della steroidogenesi sia surrenalica (Figura 1) che gonadica. Nel maschio XY, data l'assente produzione di testosterone, non si verifica durante la vita fetale la differenziazione in senso maschile dei genitali, per cui malgrado il cariotipo XY l'aspetto dei genitali esterni è femminile.

Al contrario, nella femmina XX non si osservano anomalie della differenziazione sessuale ma possono comparire successivamente disturbi mestruali.

Si distinguono due forme di ISL: nella "classica", la crisi surrenalica compare in età neonatale, mentre nella "non classica", poiché il difetto della steroidogenesi è parziale, i segni clinici possono essere limitati esclusivamente allo SAP, prima che un evento stressante provochi la crisi surrenalica.

La terapia con cortisolo e mineralcorticoidi permette un buon controllo della IS in entrambe le condizioni.

Cosa abbiamo imparato

- 1 Uno scarso accrescimento ponderale nel lattante può essere, eccezionalmente, secondario a una insufficienza surrenalica congenita latente.
- 2 Le alterazioni metaboliche che devono far sospettare un'insufficienza surrenalica sono iponatriemia, ipernatruiria (> 20mEq/l), iperpotassiemia e ipoglicemia.
- 3 È importante riconoscere i segni clinici della fase latente della IS globale, in quanto uno stress importante può scatenare una grave crisi surrenalica.

✉ brunetto_boscherini@fastwebnet.it

Ten S, New M, Maciaren N. Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.

Bose HS, Sugawara T, Strauss JF3rd, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Eng J Med* 1996;335:1870-8.

Tsai S, Green J, Metherell LA, et al. Primary Adrenocortical Insufficiency Case report: Genetic Etiologies more Common than Expected. *Horm Res Paediatr* 2016;85:35-42.

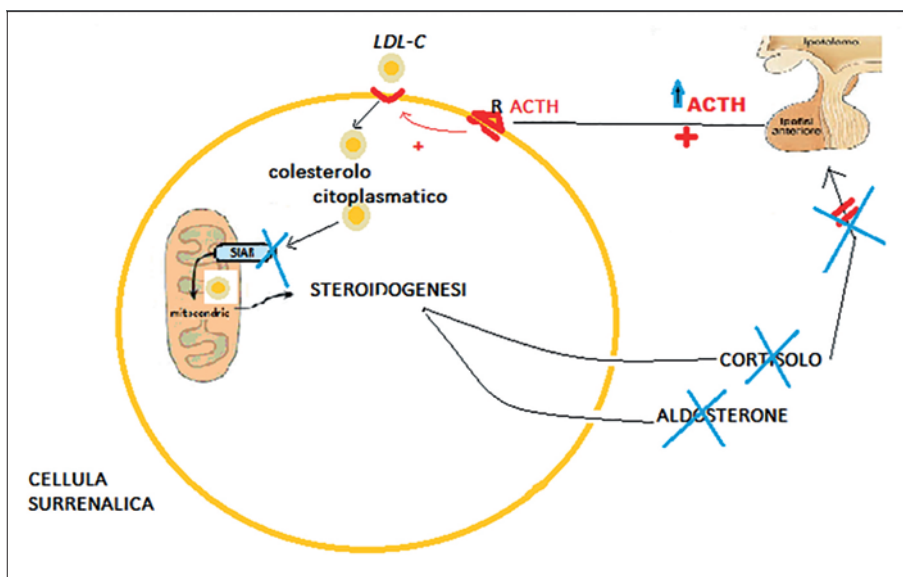


Figura 1. Effetti della mutazione del gene STAR. In condizioni fisiologiche nel surrene l'ACTH facilita l'entrata del colesterolo nel citoplasma della cellula; successivamente la proteina StAR (gene STAR 8 p11) permette il passaggio del colesterolo dal citoplasma al mitocondrio, dove inizia la steroidogenesi, che porta alla formazione di cortisolo e di aldosterone. In assenza della proteina StAR la steroidogenesi non può iniziare e quindi la formazione di cortisolo e aldosterone è insufficiente (IS globale); di conseguenza l'ipocortisolismo non esercita la fisiologica inibizione sull'ACTH e pertanto l'aumentata secrezione di ACTH induce nel citoplasma un accumulo di colesterolo inutilizzato; si verifica così un danno permanente e irreversibile della cellula surrenalica.