



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

Vincenzo Cappiello¹ · Jacopo Giannelli¹ · Roberta Giordano²

Accettato: 30 aprile 2020 / Pubblicato online: 1 giugno 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

L'ipocorticosurrenalismo secondario (*Secondary Adrenal Insufficiency*, SAI) è una condizione patologica dovuta a un'adeguata 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) e 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 e collaboratori hanno proposto una valutazione clinica strutturata con il calcolo di un punteggio clinico [3]. In particolare, hanno proposto di assegnare a 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 (Tabella 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

✉ R. Giordano
roberta.giordano@unito.it

¹ Dipartimento di Scienze Mediche, S.C.D.U Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università di Torino, Torino, Italia

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche; S.C.D.U Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università di Torino, Torino, Italia

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

| Sottodosaggio | Sovradosaggio |
|--|---|
| 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) |

è però stato validato nel SAI, dove vengono invece spesso impiegati questionari per valutazione di pazienti con altra patologia ipofisaria, quale deficit di GH e 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 cortisoluria 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'umentata *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 cortisoluria delle 24 ore può essere utile nel caso in cui si sospetti un'umentata *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 quali la conta leucocitaria, la glicemia a digiuno e i marcatori di citolisi e di colestasi epatica. Tali parametri possono essere utili soprattutto per valutare condizioni di sovradosaggio, 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].

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Torino within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Gli autori Vincenzo Cappiello, Jacopo Giannelli e Roberta Giordano 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 di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

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
2. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W (2015) Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:216–226
3. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B (2006) Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:384–389
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

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):367–375
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