



## CAPITOLO 166

## Valutazione endocrinologica

L'apparato endocrino regola le funzioni vitali corporee mediante messaggeri ormonali. Gli **ormoni** sono definiti messaggeri circolanti, con azione a distanza dall'organo (**ghiandola**) di origine dell'ormone. Gli ormoni possono essere regolati da cellule nervose e gli agenti endocrini possono fungere da neurotrasmettitori. Vi è rapporto anche tra l'apparato endocrino e il sistema immunitario; gli autoanticorpi possono determinare un eccesso o un difetto di produzione di un ormone. Le manifestazioni di un disturbo endocrino sono correlate alla risposta del tessuto periferico al difetto o all'eccesso dell'ormone stesso.

L'azione dell'ormone può anche essere **paracrina** (che agisce sulle cellule strettamente adiacenti alla cellula di origine dell'ormone) o **autocrina** (che agisce sulla stessa cellula di origine dell'ormone); gli agenti che hanno questo comportamento sono denominati **fattori** invece di ormoni (Fig. 166-1). Questi ultimi in genere sono regolati da un meccanismo di feedback in modo

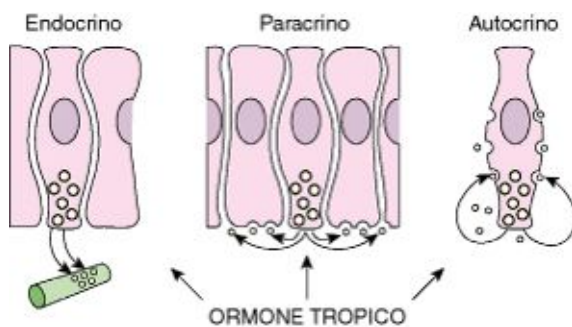


FIGURA 166-1

**Rappresentazione schematica dei meccanismi di azione degli ormoni e dei fattori di crescita.** Sebbene gli ormoni siano caratteristicamente prodotti nelle ghiandole endocrine e trasportati alle sedi di azione a distanza attraverso il torrente circolatorio (meccanismo endocrino), i fattori di crescita peptidica possono essere prodotti localmente dalle stesse cellule bersaglio (modalità autocrina di azione) o dalle cellule adiacenti (azione paracrina). (Da: Wilson JD, Foster DW [eds]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, *WB Saunders*, 1992, p 1007.)

che la produzione è legata al suo effetto o alla sua concentrazione nella circolazione. I disturbi endocrini in genere si manifestano in una delle quattro forme elencate qui di seguito.

1. Per **eccesso di ormone**: nella sindrome di Cushing, vi è un eccesso di glucocorticoidi; se questo eccesso è secondario a una secrezione autonoma da parte del surrene, viene soppresso l'ormone adrenocorticotropo (ACTH, Adrenocorticotropo Hormone).
2. Per **difetto di ormone**: nel deficit di glucocorticoidi, il livello di cortisolo è inadeguato; se il difetto è a livello del surrene, l'ormone trofico è elevato (ACTH). Nel diabete mellito di tipo I (DM1) la secrezione di insulina è bassa o assente.
3. Per un'anomala **risposta dell'organo bersaglio** all'ormone: nello pseudoipoparatiroidismo, vi è una resistenza all'ormone paratiroideo (PTH, Parathyroid Hormone).
4. Per un **allargamento della ghiandola**, che può avere effetti più come conseguenza dell'aumento di volume che della funzione. In presenza di un grosso adenoma ipofisario non funzionante, si determinano anomalie del campo visivo e altri segni e sintomi neurologici anche se non vi è alcuna produzione di ormone da parte del tumore.

Gli **ormoni peptidici** agiscono tramite specifici recettori di membrana cellulare; quando l'ormone si lega al recettore, il complesso ormone-recettore innesca una reazione a cascata di messaggeri intracellulari che determinano gli effetti biologici. Il numero e l'avidità di legame di recettori per gli ormoni peptidici può essere regolato dagli ormoni. Gli **ormoni steroidei** agiscono legandosi ai recettori intranucleari e il complesso ormone-recettore trasloca nel nucleo, dove si lega al DNA e induce un'ulteriore attivazione genica.

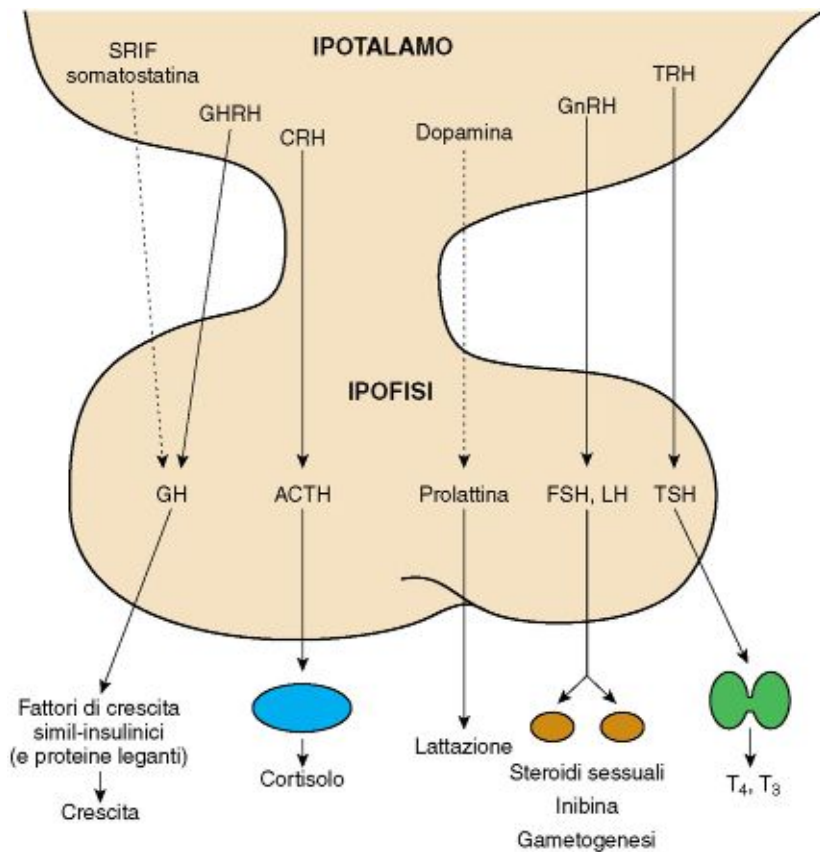
L'interpretazione dei livelli sierici di ormone dev'essere correlata ai loro fattori specifici di controllo. Per esempio, un dato valore di PTH può essere normale in un paziente con valori di calcemia nella norma, ma inadeguato in un paziente ipocalcémico con ipoparatiroidismo parziale o eccessivo in un paziente ipercalcémico con iperparatiroidismo.

## ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO

L'**ipotalamo** controlla molti sistemi endocrini direttamente o tramite la ghiandola pituitaria. I centri di regolazione superiori del sistema nervoso centrale (SNC) controllano l'ipotalamo. I fattori ipotalamici di rilascio o inibizione viaggiano attraverso i capillari del sistema portale pituitario per controllare l'ipofisi

FIGURA 166-2

**Influenze ormonali dell'ipotalamo e della ghiandola pituitarica.** La linea continua indica l'effetto stimolante; la linea tratteggiata indica l'influenza inibitoria: ACTH (Adrenocorticotropic Hormone), ormone adrenocorticotropo; CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la corticotropina, o CRF; FSH (Follicle-Stimulating Hormone), ormone stimolante il follicolo; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; GHRH (GH-Releasing Hormone), ormone rilasciante il GH, o GRF; GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) o LRF (Luteinizing hormone Releasing Factor), ormone rilasciante la gonadotropina o fattore rilasciante l'ormone luteinizzante; LH (Luteinizing Hormone); ormone luteinizzante; SRIF (Somatotropin Release-Inhibiting Factor), fattore inibente il rilascio della somatotropina, somatostatina o SS; TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina o TRF; TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), ormone tiroideo-stimolante; T<sub>3</sub>, triiodotironina; T<sub>4</sub>, tiroxina.



anteriore, regolando gli ormoni specifici per un determinato fattore (Fig. 166-2). Gli ormoni pituitari entrano nella circolazione periferica ed esercitano i loro effetti sulle ghiandole bersaglio, le quali producono altri ormoni che attraverso un meccanismo di feedback sopprimono i loro ormoni di controllo per l'ipotalamo e la ghiandola pituitaria (fattore di crescita simil-insulinico-1 [IGF-1, Insulin-Like Growth Factor-1], ormone della crescita [GH, Growth Hormone], cortisolo, steroidi sessuali e tiroxina [T<sub>4</sub>], tutti con un effetto reciproco di feedback sul sistema ipotalamo-ipofisario). La prolattina è l'unico ormone ipofisario che è soppresso da un fattore ipotalamico, il fattore inibente la prolattina (dopamina). Un deficit ipotalamico porta a una diminuzione nella maggior parte delle secrezioni ormonali, ma può determinare un aumento nella secrezione di prolattina. L'ipotalamo è anche la sede degli assoni che secernono la vasopressina, i quali terminano nell'ipofisi posteriore, ed esercitano il loro effetto attraverso la secrezione di vasopressina da questa zona, oppure terminano nell'ipotalamo mediobasale, da cui possono agire sul bilancio idrico, anche in assenza dell'ipofisi posteriore.

Nell'età pediatrica, un **aumento della secrezione ipofisaria** di vari ormoni come conseguenza di un adenoma è raro, sebbene si possano verificare casi di gigantismo pituitarico (eccesso di GH da adenoma ipofisario). Nell'infanzia sono più comuni le lesioni a carico della ghiandola pituitaria o dell'ipotalamo. Un **craniofaringioma**, un tumore della tasca di Rathke, può invadere la sella turcica, causando erosioni dell'osso e distruzione del tessuto ipotalamico e ipofisario. Un ipopituitarismo acquisito può anche derivare da infezioni a carico dell'ipofisi; da infiltrazione, come nell'istiocitosi a cellule di Langerhans (istiocitosi X),

nei linfomi e nella sarcoidosi; dopo una terapia radiante o un trauma a livello dell'SNC; e come conseguenza di una patologia autoimmune contro la ghiandola pituitaria.

L'**ipopituitarismo congenito** in genere è causato dall'assenza dei fattori di rilascio ipotalamici piuttosto che dall'assenza della ghiandola stessa. Senza una stimolazione ipotalamica l'ipofisi non rilascia i suoi ormoni, ma può essere indotta alla secrezione dai fattori di rilascio ipotalamici di origine esogena. Tuttavia, la somministrazione esogena ha una valenza clinica limitata, poiché per trattare l'ipopituitarismo possono essere somministrati i prodotti finali della ghiandola stessa. I difetti congeniti associati all'ipopituitarismo vanno dall'**oloprosencefalia** (ciclopia, cebocefalia, ipotelorismo orbitale) alla palatoschisi (6% dei casi di palatoschisi sono associati a un deficit di GH). La **displasia setto-ottica** (ipoplasia del nervo ottico, assenza del setto pellucido o variazioni di entrambi e ipopituitarismo) può esitare in una significativa compromissione visiva con nistagmo pendolare (nistagmo oscillatorio causato dall'incapacità di mettere a fuoco un obiettivo). Gli esiti della risonanza magnetica (RM) di un ipopituitarismo congenito mostrano un *hot spot* dell'ipofisi posteriore, l'aspetto di *resezione del peduncolo pituitario* e una ghiandola pituitarica piccola.

L'accertamento della funzione pituitarica può essere determinato dalla misurazione di alcuni specifici ormoni ipofisari nello stato basale; altri accertamenti richiedono la valutazione dopo stimolazione. Un accertamento indiretto della funzione pituitarica può essere ottenuto misurando le concentrazioni sieriche degli ormoni bersaglio della ghiandola (Tab. 166-1). Alcuni test di indagine per la funzione ipofisaria sono elencati nella Tabella 166-2.

**TABELLA 166-1 Valutazione diagnostica dell'ipopituitarismo**

Manifestazioni	Causa	Test*
Mancata crescita, ipotiroidismo o entrambi	Deficit di GH, deficit di TRH/TSH o entrambi	Test di stimolazione del GH, T <sub>4</sub> libera, età ossea, IGF-1, IGF-BP3
Ipoglicemia	Deficit di GH, insufficienza di ACTH o entrambi	Test di stimolazione del GH, test di secrezione di ACTH, IGF-1, IGF-BP3
Micropene, ritardo o arresto puberale	Iponadismo ipogonadotropo o deficit di GH	Steroidi sessuali (E <sub>2</sub> , testosterone), FSH e LH basale (analizzati da metodiche ultrasensibili) o dopo somministrazione di GnRH, test di stimolazione di GH, IGF-1, IGF-BP3
Poliuria, polidipsia	Deficit di ADH	Esame delle urine (peso specifico), elettroliti del siero, osmolalità sierica e urinaria, test di assetamento

\*Ogni paziente con ipopituitarismo dovrebbe essere sottoposto a RM dell'SNC come parte della valutazione per determinare l'eziologia della condizione patologica.

ADH (Antidiuretic Hormone), ormone antidiuretico; E<sub>2</sub>, estradiolo; FSH (Follicle-Stimulating Hormone), ormone stimolante il follicolo; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; GnRh (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la gonadotropina; IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1), fattore di crescita simil-insulinico 1; IGF-BP3 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3), proteina 3 legante il fattore di crescita simil-insulinico; LH (Luteinizing Hormone), ormone luteinizzante; RM, risonanza magnetica; SNC, sistema nervoso centrale; T<sub>4</sub>, tiroxina; TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina; TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), ormone stimolante la tiroide.

**TABELLA 166-2 Test di funzionalità dell'ormone dell'ipofisi anteriore**

Dosaggio isolato dell'ormone	Test provocativo di stimolazione	Dosaggio dell'ormone bersaglio
GH (inutile come valore isolato, eccetto che nei neonati e nella resistenza al GH o nel gigantismo pituitario)	Arginina (stimolazione lieve) L-dopa (utile clinicamente) Ipoglicemia indotta da insulina (un test rischioso ma preciso) Clonidina (utile clinicamente) GRH Livelli integrati di GH nelle 12-24 ore (di utilità discutibile)	IGF-1, IGF-BP3 (influenzati dalla malnutrizione così come dall'eccesso di GH)
ACTH (prelievo nelle prime ore del mattino utile solo in un intervallo di valore elevato o normale)	Cortisolo dopo ipoglicemia indotta dall'insulina (test pericoloso) 11-desossicortisolo dopo metirapone CRH Test di stimolazione dell'ACTH (consente di differenziare il deficit di ACTH dall'insufficienza surrenalica primaria)	Cortisolo mattutino  Cortisolo libero urinario nelle 24 ore
TSH*	TRH	FT <sub>4</sub>
LH, FSH*	GnRH (di difficile interpretazione nei soggetti prepuberi)	Testosterone Estradiolo
Prolattina (elevata nella patologia ipotalamica e diminuita nella patologia pituitaria)	TRH	Nessuno

\*Nuove metodiche ultrasensibili consentono la determinazione anche di valori estremamente bassi riscontrabili nell'ipopituitarismo.

ACTH (Adrenocorticotropic Hormone), ormone adrenocorticotropo; CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la corticotropina; L-dopa, L-di-idrossifenilalanina; FSH (Follicle-Stimulating Hormone), ormone stimolante il follicolo; FT<sub>4</sub> (Free Thyroxine) tiroxina libera; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; GnRh (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la gonadotropina; GRH (Growth Hormone-Releasing Hormone), ormone rilasciante l'ormone della crescita; IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1), fattore di crescita simil-insulinico 1; IGF-BP3 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3), proteina 3 legante il fattore di crescita simil-insulinico; LH (Luteinizing Hormone), ormone luteinizzante; TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina; TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), ormone stimolante la tiroide.


**CAPITOLO 167**  
**Diabete mellito**

Il diabete mellito (DM) è caratterizzato da iperglicemia e glicosuria e costituisce il punto finale di alcuni processi patologici (Tab. 167-1). Il tipo più comune che si verifica nell'infanzia è il DM di tipo 1, che è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule (isole)  $\beta$  del pancreas che producono l'insulina, determinando un deficit permanente di insulina. Il diabete mellito di tipo 2 (DM 2) è meno comune in età pediatrica e spesso deriva da una resistenza all'insulina e dal relativo deficit, in genere nell'ambito di un'obesità esogena. L'incidenza del DM1 e del DM2 negli Stati Uniti è in aumento. I sottotipi meno comuni di DM2 sono causati da difetti genetici dei recettori insulinici o da anomalie ereditarie nei sensori di rilievo delle concentrazioni glucidiche da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas (si veda la Tab. 167-1).

### DEFINIZIONE

Viene posta una **diagnosi** di diabete mellito quando si osserva un valore di glicemia uguale o superiore a 126 mg/dL a digiuno o con un valore superiore a 200 mg/dL a 2 ore dal pasto e in due momenti indipendenti. Un paziente è considerato **intollerante al glucosio** se la glicemia a digiuno è di 100-125 mg/dL e se la glicemia a 2 ore dal pasto dopo un test di tolleranza al glucosio (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) è di 140-199 mg/dL. Un'iperglicemia isolata si può verificare nei bambini, in genere nel contesto di una malattia intercorrente. Quando l'episodio iperglicemico è chiaramente correlato a una malattia o ad altre situazioni di stress fisiologico, la probabilità di un diabete

incipiente è bassa (<5%). Un'iperglicemia sporadica che si verifica in assenza di un chiaro fattore fisiologico scatenante desta maggiore preoccupazione, poiché il diabete può svilupparsi nel 30% dei casi.

### DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE (TIPO 1)

#### Eziologia

Il DM è il risultato della distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  (isole) del pancreas che producono insulina. Oltre alla presenza di geni suscettibili al diabete, si ritiene che fattori ambientali ancora sconosciuti inneschino il processo autoimmune. Numerosi studi hanno prodotto dati discordanti sul ruolo dei diversi fattori ambientali, tra cui l'assunzione di latte vaccino prima dei 2 anni d'età, gli agenti infettivi virali (virus coxsackie B, citomegalovirus, parotite e rosolia) e un eventuale deficit di vitamina D. Si ritiene che il DM sia una patologia principalmente mediata dalle cellule T, i cui meccanismi sono ancora oggetto di studio.

Gli anticorpi verso gli antigeni cellulari delle isole pancreatiche sono rilevabili anche mesi o anni prima della comparsa della disfunzione delle cellule  $\beta$  (Fig. 167-1). Questi comprendono gli anticorpi contro le cellule delle isole, gli autoanticorpi insulinici, gli anticorpi verso la tiroxina fosfatasi IA-2, gli anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico e altri. Il rischio di diabete aumenta proporzionalmente al numero degli anticorpi nel siero. Nei soggetti in cui si riscontra un unico anticorpo, il rischio è solo del 10-15%; negli individui con tre o più anticorpi il rischio sale al 55-90%. Quando l'80-90% della massa delle cellule  $\beta$  è stata distrutta, le cellule  $\beta$  rimanenti non sono sufficienti a mantenere lo stato di glicemia nella norma e possono evidenziarsi le manifestazioni cliniche del diabete (si veda la Fig. 167-1).

**TABELLA 167-1 Classificazione del diabete mellito in bambini e adolescenti**

Tipo	Commento
<b>TIPO 1 (INSULINO-DIPENDENTE)</b>	
Neonatale transitorio	Si manifesta immediatamente dopo la nascita; dura 1-3 mesi
Neonatale permanente	Sono possibili altri difetti pancreatici
Tipo 1 classico	Glicosuria, chetonuria, iperglicemia, anticorpi diretti verso cellule delle isole pancreatiche positive per la decarbossilasi dell'acido glutammico; componente genetica
<b>TIPO 2 (NON INSULINO-DIPENDENTE)</b>	
Secondario	Fibrosi cistica, emocromatosi, farmaci (L-aspariginasi, tacrolimo)
Tipo adulto (classico)	Associato all'obesità, resistente all'insulina; componente genetica
Diabete giovanile con esordio nella maturità	Autosomico dominante, esordio prima dei 25 anni; non associato a obesità o autoimmunità Le mutazioni a carico di un singolo gene includono i fattori nucleari epatocitari 1 $\beta$ , 1 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ; glucocinasi; fattore 1 promotore dell'insulina
Diabete mitocondriale	Associato a sordità e ad altri deficit neurologici, trasmissione materna – mutazioni puntiformi dell'mtDNA
<b>ALTRO</b>	
Diabete gestazionale	Anomala tolleranza al glucosio solo durante la gravidanza, che ritorna normale dopo il parto; aumentato rischio di diabete a esordio tardivo

mtDNA, DNA mitocondriale.

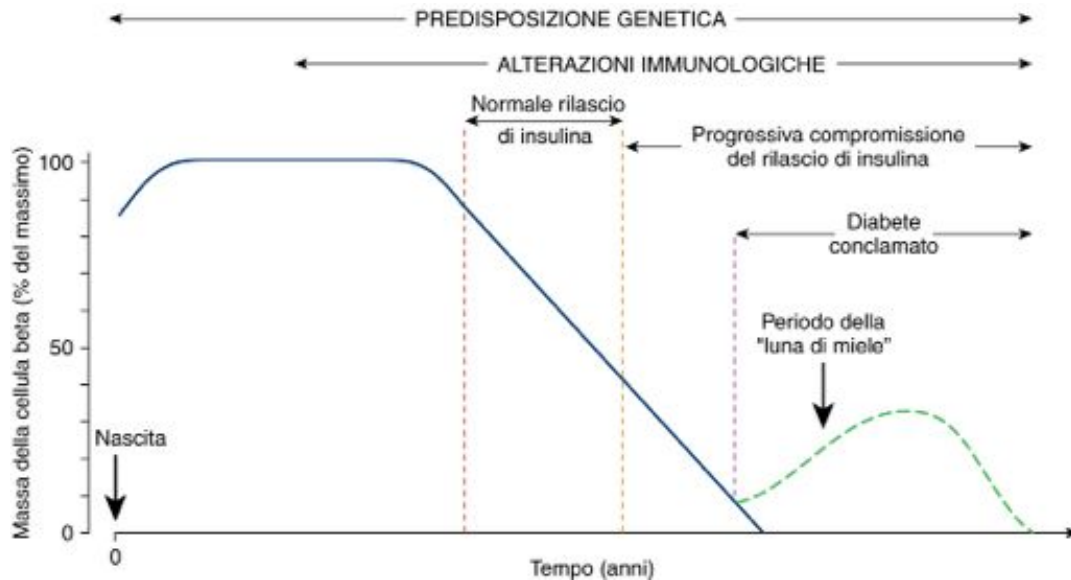


FIGURA 167-1

Rappresentazione schematica dell'evoluzione autoimmune del diabete in individui geneticamente predisposti.

Nell'età pediatrica il diabete può anche essere il risultato di rari difetti ereditari nei **geni mitocondriali**. Altri rari sottotipi di DM2 sono le sindromi con grave resistenza insulinica causati da mutazioni nei geni codificanti i recettori insulinici e il diabete che si verifica in seguito alla secrezione di forme anomale di insulina per struttura o azione (per esempio, DM lipoatrofico). Le patologie del pancreas esocrino (per esempio, fibrosi cistica correlata al diabete), le endocrinopatie (per esempio, la sindrome di Cushing) e le terapie farmacologiche (per esempio, glucocorticoidi, chemioterapici) costituiscono altre rare cause di diabete o intolleranza al glucosio.

### Epidemiologia

Negli Stati Uniti l'incidenza annuale è circa di 20 casi su 100.000 persone. L'incidenza annua in età pediatrica varia da un picco di 40 casi su 100.000 bambini nella popolazione scandinava a meno di 1 caso su 100.000 in Cina. L'incidenza annua del DM1 sta aumentando stabilmente, ma con significative differenze geografiche. La prevalenza del DM1 negli Stati Uniti è più elevata nei bianchi e inferiore negli afroamericani e negli ispanoamericani.

I determinanti genetici svolgono un ruolo importante nella suscettibilità al diabete, sebbene la modalità di ereditarietà sia complessa e chiaramente multigenica. I figli o i fratelli di pazienti con diabete hanno un rischio del 3-6% di sviluppare diabete, mentre i gemelli identici hanno un rischio del 30-50%. La regione HLA del cromosoma 6 fornisce il più forte determinante della suscettibilità, essendo responsabile di circa il 40% dell'ereditarietà familiare del DM1. Gli alleli HLA specifici di classe II DR e DQ (HLA DR3 e HLA DR4) aumentano il rischio di sviluppare DM1, mentre altri alleli specifici esercitano un effetto protettivo. Più del 90% dei bambini con DM1 esprime l'allele HLA DR3, l'allele HLA DR4 o entrambi. Anche la regione VNTR del gene per l'insulina sul cromosoma 11 è considerata un fattore di suscettibilità al DM1. Oltre ai geni HLA, sono descritte significative associazioni tra oltre 100 loci

e DM1. Non solo i fattori genetici, ma anche quelli ambientali sono responsabili della suscettibilità al DM1.

### Manifestazioni cliniche

Lo stato di iperglicemia si verifica quando la capacità secretoria dell'insulina diventa inadeguata a controllare l'uptake di glucosio a livello periferico e a sopprimerne la produzione renale ed epatica. Il deficit insulinico si manifesta inizialmente come iperglicemia postprandiale e, successivamente, con iperglicemia a digiuno. La chetogenesi è un segno di un deficit più marcato di insulina. La perdita di soppressione della gluconeogenesi e della glicogenolisi incrementa ulteriormente l'iperglicemia, mentre l'ossidazione degli acidi grassi genera i corpi chetonici:  $\beta$ -idrossibutirrato, acetoacetato e acetone. Le riserve proteiche nel muscolo e gli accumuli di grasso nel tessuto adiposo sono metabolizzati per fornire substrati per la gliconeogenesi e l'ossidazione degli acidi grassi.

La glicosuria si verifica quando la concentrazione sierica di glucosio supera la soglia renale per il riassorbimento del glucosio (circa 180 mg/dL). La glicosuria provoca una diuresi osmotica (inclusa la perdita obbligatoria di sodio, potassio e altri elettroliti), che porta alla disidratazione. La polidipsia si instaura nel momento in cui il paziente tenta di compensare l'eccesso di perdite di liquidi. La perdita di peso deriva da uno stato catabolico persistente e dalla perdita di calorie attraverso la glicosuria e la chetonuria. Il classico esordio del DM1 include poliuria, polidipsia, polifagia e perdita di peso.

### Chetoacidosi diabetica

Se le manifestazioni cliniche caratteristiche dell'esordio del DM1 non vengono rilevate, si può verificare uno stato di chetoacidosi diabetica (DKA, Diabetic Ketoacidosis). Questa condizione si può manifestare anche in pazienti con DM1 noto se non viene effettuata correttamente la terapia insulinica o durante una malattia intercorrente, quando il maggiore bisogno di insulina non viene soddisfatto e si è in presenza di elevate concentrazioni di ormoni controregolatori e dello stress (glucagone, ormone della

crescita [GH, Growth Hormone] cortisolo e catecolamine). Si può parlare di DKA se (1) il pH arterioso è inferiore a 7,25, (2) se il livello di bicarbonato sierico è inferiore a 15 mEq/L e (3) i chetoni sono elevati nel siero e nelle urine.

### Fisiopatologia

In assenza di un'adeguata secrezione di insulina, si verifica una persistente ossidazione parziale degli acidi grassi in corpi chetonici. Due di questi tre corpi chetonici sono acidi organici e portano a un'acidosi metabolica con elevato gap anionico. L'acido lattico può contribuire all'acidosi quando una grave disidratazione esita in una diminuita perfusione tissutale. L'iperglicemia causa una diuresi osmotica che inizialmente è compensata da un aumentato apporto di liquidi. Quando l'iperglicemia e la diuresi peggiorano, la maggior parte dei pazienti è incapace di mantenere un abbondante apporto di liquidi e si instaura la disidratazione. Il vomito, come conseguenza dell'aggravamento dell'acidosi, e l'aumentata perdita insensibile di liquidi causata dalla tachipnea contribuiscono a peggiorare la disidratazione. Si osservano anomalie elettrolitiche per la perdita di elettroliti nelle urine e per alterazioni transmembrana che derivano dall'acidosi. Quando gli ioni di idrogeno si accumulano quale risultato della chetoacidosi, il potassio intracellulare viene scambiato con ioni di idrogeno. Le concentrazioni di potassio nel siero inizialmente aumentano con l'acidosi, quindi diminuiscono quando il potassio viene eliminato dai reni. In base alla durata della chetoacidosi, la potassiemia alla diagnosi può essere aumentata, normale o diminuita, ma le concentrazioni intracellulari di potassio sono ridotte. Una diminuzione della concentrazione di potassio sierico è un segno patognomonico della perdita totale di potassio dell'organismo. Si può verificare anche una riduzione dei fosfati per l'aumento della escrezione renale di fosfati, necessaria per l'eliminazione dell'eccesso di ioni di idrogeno. Una deplezione di sodio è comune anche nella DKA, in seguito alle perdite renali causate dalla diuresi osmotica e alle perdite gastrointestinali attraverso il vomito (Fig. 167-2).

### Presentazione

I pazienti con DKA presentano inizialmente poliuria, polidipsia, nausea e vomito. Frequentemente si presenta un dolore addominale, che simula un addome acuto. L'addome può essere trattabile per il vomito o disteso a seguito di un ileo paralitico. La presenza di poliuria, a fronte di uno stato di disidratazione clinica, indica diuresi osmotica e consente di differenziare i pazienti con DKA da quelli con gastroenterite o altre patologie a carico dell'apparato gastrointestinale. La compensazione respiratoria dell'acidosi causa tachipnea con respiro profondo (**di Küssmaul**). Dal respiro del paziente si può percepire l'odore *fruttato* di acetone. Può anche essere presente uno stato di alterazione del sensorio, che va dal disorientamento al coma.

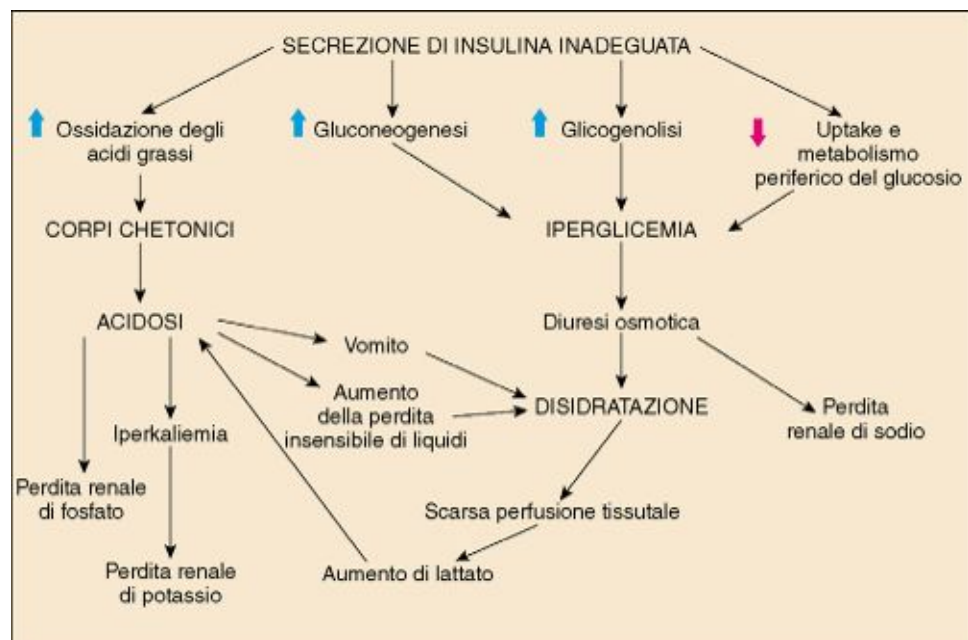
Le **indagini di laboratorio** mostrano iperglicemia (concentrazioni di glucosio nel siero che variano da 200 a >1000 mg/dL). Il pH arterioso è inferiore a 7,25 e la concentrazione sierica di bicarbonato è inferiore a 15 mEq/L. La sodiemia può essere elevata, normale o ridotta, a seconda del bilancio tra le perdite di sodio e di acqua. Tuttavia, a causa dell'iperglicemia la concentrazione del sodio nel siero può risultare artificialmente ridotta (si veda il Capitolo 31). Anche l'iperlipidemia contribuisce alla diminuzione del sodio nel siero. Il livello di azotemia (BUN, Blood Urea Nitrogen) può essere elevato, con iperazotemia prerenale secondaria a disidratazione. La conta dei globuli bianchi in genere è elevata e la formula spostata a sinistra anche in assenza di segni di infezione senza implicare la presenza di infezione. La febbre non è un dato comune e dovrebbe richiedere la ricerca immediata di foci infettivi, che potrebbero aver scatenato l'episodio di DKA.

### Trattamento

La terapia dei pazienti con DKA comprende l'attenta ricostituzione dei deficit di liquidi, la correzione dell'acidosi e dell'iperglicemia attraverso la somministrazione di insulina, la correzione del bilancio elettrolitico e un accurato monitoraggio delle complicanze del trattamento. L'approccio ottimale al trattamento della DKA deve trovare un equilibrio tra il correggere

**FIGURA 167-2**

Fisiopatologia della chetoacidosi diabetica.



in modo adeguato le perdite di liquidi ed evitare rapidi cambiamenti nell'osmolalità e nel bilancio idrico. Le complicanze più gravi della DKA e del suo trattamento sono l'**edema cerebrale** e l'erniazione cerebrale.

**Disidratazione.** Nell'approccio a un paziente con grave DKA si deve stimare la disidratazione in circa il 10% del peso. Se è disponibile un recente controllo del peso, si può calcolare l'entità precisa della disidratazione. Un bolo endovenoso iniziale di una soluzione isotonica senza glucosio (soluzione fisiologica o di Ringer lattato) di 10-20 mL/kg dovrebbe essere somministrato per ripristinare il volume intravascolare e la perfusione renale. Dopo il bolo iniziale, il deficit rimanente di liquidi dev'essere aggiunto alle richieste di liquidi di mantenimento e il totale derivante dovrebbe essere somministrato lentamente nell'arco di 36-48 ore. Le perdite continue derivanti dalla diuresi osmotica in genere non devono essere ricostituite, a meno che la diuresi sia abbondante o siano presenti segni di scarsa perfusione. La diuresi osmotica in genere è minima quando la glicemia è inferiore a 300 mg/dL. Per evitare un rapido cambiamento nell'osmolalità sierica, si può usare una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per la ricostituzione dei liquidi nelle prime 4-6 ore, seguita da cloruro di sodio allo 0,45%.

**Iperglicemia.** L'insulina ad azione rapida dev'essere somministrata in infusione endovenosa continua (0,1 U/kg/ora). La concentrazione di glucosio nel siero deve diminuire a una velocità non superiore ai 100 mg/kg/ora. Quando la glicemia raggiunge livelli inferiori a 250-300 mg/dL, è necessario aggiungere glucosio ai liquidi somministrati. Se la glicemia raggiunge valori inferiori a 200 mg/dL prima della correzione dell'acidosi, la concentrazione di glucosio dei liquidi per via endovenosa dev'essere aumentata, ma l'infusione di insulina non dovrebbe essere ridotta a più del 50% e non deve mai essere sospesa prima della risoluzione dell'acidosi.

**Acidosi.** La terapia insulinica riduce la produzione di acidi grassi liberi (FFA, Free Fatty Acid) e il catabolismo delle proteine e migliora l'utilizzo del glucosio nei tessuti bersaglio. Questi meccanismi sono in grado di correggere l'acidosi. La somministrazione di bicarbonato è da evitare se non in presenza di una grave acidosi che provoca un'instabilità emodinamica o quando sia presente un'iperpotassiemia sintomatica. I potenziali effetti avversi della somministrazione di bicarbonati includono l'effetto paradossale di peggiorare l'acidosi a livello del sistema nervoso centrale (SNC) come conseguenza di un'aumentata diffusione del biossido di carbonio attraverso la barriera ematoencefalica, una potenziale ipossia tissutale causata dalle variazioni della curva di dissociazione dell'emoglobina, improvvise variazioni osmotiche e un aumentato rischio di sviluppo di edema cerebrale.

Quando viene corretta l'acidosi, può sembrare che la concentrazione dei chetoni nelle urine aumenti. Il  $\beta$ -idrossibutirrato, che non è rilevato nelle analisi per i chetoni nelle urine, con il trattamento è convertito in quello che le analisi più comunemente rilevano, l'acetoacetato. Quindi, le concentrazioni minuto per minuto dei chetoni nelle urine non sono un indice richiesto per la valutazione dell'adeguatezza della terapia.

**Squilibrio elettrolitico.** Indipendentemente dai livelli sierici di potassio alla presentazione, è molto probabile che vi sia una

deplezione del potassio totale dell'organismo. La potassiemia può diminuire rapidamente nel momento in cui la terapia con insulina, e quindi il glucosio, migliora l'acidosi e il potassio è scambiato con gli ioni idrogeno intracellulari. Alla ripresa di un'adeguata diuresi è necessario aggiungere potassio alle soluzioni somministrate per via endovenosa. Il potassio dev'essere somministrato al 50% come cloruro di potassio e al 50% sotto forma di fosfato di potassio alla concentrazione di 20-40 mEq/L. Questa associazione fornisce il fosfato per la ricostituzione dei deficit, ma evita l'eccesso di somministrazione di fosfati che può far precipitare l'ipocalcemia. Se la potassiemia è superiore ai 6 mEq/L, non va aggiunto potassio ai liquidi somministrati per via endovenosa sino a quando il livello di potassio diminuisce.

**Monitoraggio.** È consigliabile utilizzare un foglio di flusso per registrare e monitorare il bilancio idrico e i parametri di laboratorio. Le indagini iniziali devono comprendere l'analisi della concentrazione sierica di: glucosio, sodio, potassio, cloro, bicarbonato, BUN, creatinina, calcio, fosforo e magnesio; il pH venoso o arterioso; e l'esame delle urine. La valutazione della glicemia dev'essere ripetuta ogni ora durante la terapia, quella degli elettroliti ogni 2-3 ore. Le concentrazioni di calcio, potassio e magnesio devono essere determinate all'inizio e poi ogni 4-6 ore durante la terapia. Le condizioni del sensorio (neurologiche e mentali) devono essere monitorate a intervalli frequenti. Il rilievo di cefalea o di deterioramento dello stato mentale deve essere prontamente valutato per l'eventuale presenza di **edema cerebrale**. I sintomi indicativi sono un obnubilamento del sensorio, grave e improvvisa cefalea, vomito, modificazioni dei parametri vitali (bradicardia, ipertensione, apnea), pupilla dilatata, oftalmoplegia o convulsioni.

### Complicazioni

L'**edema cerebrale** sintomatico si verifica nell'1-5% dei casi di DKA. Esso è considerato la più grave complicazione della DKA, con una mortalità del 20-80%. La patogenesi dell'edema cerebrale verosimilmente risiede nella variazione dell'osmolalità che esita in un accumulo di liquidi nel compartimento intracellulare e nel relativo edema cellulare. Una forma subclinica di edema è comune nei pazienti con DKA, ma i fattori che possono esacerbare questo processo, portando a un edema sintomatico e a una possibile erniazione cerebrale, non sono stati ancora definiti in modo preciso. L'edema in genere si instaura a 6-12 ore dall'inizio della terapia per la DKA, spesso dopo un periodo di apparente miglioramento clinico. I fattori correlati all'aumentato rischio di edema cerebrale comprendono un'elevata azotemia alla diagnosi, una  $PCO_2$  iniziale bassa, un mancato incremento della sodiemia quando la glicemia diminuisce durante il trattamento e la somministrazione di bicarbonati.

I segni di edema cerebrale grave includono ottundimento del sensorio, papilledema, dilatazione pupillare o anisocoria, ipertensione, bradicardia e apnea. Il **trattamento** prevede il pronto impiego di mannitolo, intubazione endotracheale e iperventilazione e può essere necessario ricorrere al posizionamento di una valvola subdurale. Le altre complicazioni della DKA sono la trombosi intracranica o l'infarto, la necrosi tubulare acuta con insufficienza renale acuta causata dalla grave disidratazione, la pancreatite, le aritmie dovute ad anomalie elettrolitiche, l'edema polmonare e l'ischemia a livello intestinale. L'edema periferico si instaura in genere a 24-48 ore dall'inizio della terapia e può essere in relazione a residui aumenti di ormone antidiuretico e aldosterone.

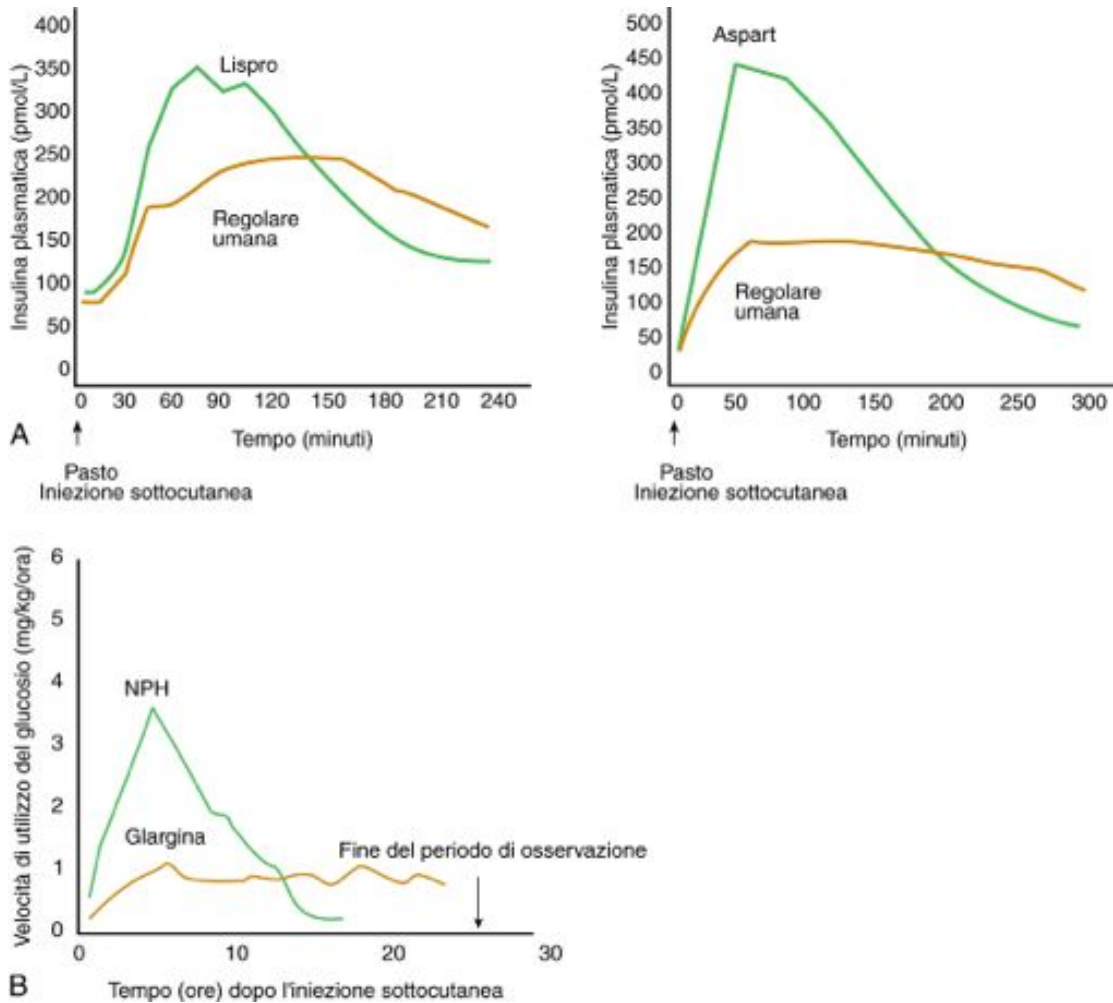
### Passaggio al trattamento ambulatoriale

Quando l'acidosi è stata corretta e il paziente tollera l'alimentazione orale, la somministrazione per via endovenosa di insulina può essere sospesa e iniziato un regime di iniezioni sottocutanee (SC). La prima dose SC di insulina dovrebbe essere somministrata circa 30-45 minuti prima della sospensione dell'infusione endovenosa. Un ulteriore adeguamento della dose insulinica dovrebbe essere effettuato nel corso dei successivi 2-3 giorni. Un paziente già noto per DM1 potrebbe ricominciare dalle dosi precedenti, se queste erano adeguate. Per un paziente con nuovo esordio di DM1, le dosi classiche di partenza sono di circa 0,7 U/kg/24 ore per i soggetti prepuberi e di circa 1 U/kg/24 ore per gli adolescenti, utilizzando ogni combinazione di insuline disponibili. La scelta migliore e più comune per il passaggio all'insulina SC è iniziare a somministrare iniezioni di insulina ad azione rapida (insulina lispro o aspart o glulisina) a ogni pasto e insulina a lunga durata o (glargina o detemir) al momento di coricarsi. Questo regime di iniezioni multiple giornaliere (MDI,

Multiple Daily Injections) fornisce la maggior flessibilità possibile, ma richiede al paziente di praticare molte iniezioni al giorno e di tenere il calcolo dei carboidrati alimentari. Un'alternativa alle MDI è un regime misto prestabilito, con due iniezioni giornaliere. Due terzi della dose giornaliera totale vengono somministrati al mattino, a colazione, e un terzo alla sera, a cena (Fig. 167-3). Nell'insulina del mattino il rapporto deve essere di due terzi di insulina ad azione intermedia (NPH) e un terzo ad azione rapida. Alla sera, metà della dose sarà ad azione intermedia e metà ad azione rapida.

Sono disponibili pompe che forniscono un'infusione continua di insulina ad azione rapida, sebbene non vengano utilizzate agli esordi del DM1. Possono essere utilizzate in tutte le fasce di età in pazienti altamente motivati a ottenere uno stretto controllo della malattia.

La glicemia deve essere controllata dopo ogni pasto, al momento di coricarsi e alle 2-3 del mattino, per ottenere informazioni utili per l'adeguamento del regime insulinico. I pazienti e



**FIGURA 167-3**

Profili rappresentativi dell'effetto dell'insulina con l'impiego di regimi combinati di iniezione: insulina ad azione intermedia (NPH o lenta) e regolare (ad azione rapida). **A**, Lispro ad azione rapida, regolare o aspart. **B**, Profili della NPH a lunga azione o glargina: SC, sottocutanea. (Adattata da Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al: Insulin aspart [B28 asp-insulin]: A fast-acting analog of human insulin: Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 22:1501-1506, 1999; and Lepore M, Kurzals R, Pampanelli S, et al: Pharmacokinetics and dynamics of S.C. injection of the long-acting glargina [HOE 901] in T1DM. *Diabetes* 48[Suppl 1]:A97, 1999.)

le loro famiglie devono iniziare a imparare i principi di cura del diabete il prima possibile. Prima della dimissione, è necessario verificare la capacità di eseguire le iniezioni di insulina e di testare la glicemia con l'uso di un glucometro, così come la capacità di gestire l'ipoglicemia. Nel DM1 è fondamentale una pianificazione dei pasti per il controllo del glucosio e la consulenza dietetica deve far parte dell'assistenza fornita alle famiglie sin dall'inizio.

### Periodo della “luna di miele”

Nei pazienti con DM1 di nuovo esordio che non presentano DKA, la massa di cellule  $\beta$  non è stata distrutta completamente. La funzionalità residua sembra migliorare con l'introduzione del trattamento insulinico. Se ciò si verifica, le richieste esogene di insulina diminuiscono. Si tratta di un periodo di controllo stabile della glicemia, in cui spesso i livelli di glucosio risultano normali. Questa fase della malattia, conosciuto come periodo della “luna di miele”, in genere ha inizio nelle prime settimane di terapia e spesso prosegue per 3-6 mesi, ma può anche durare per 2 anni.

## Gestione ambulatoriale del diabete mellito di tipo 1

In età pediatrica la gestione del DM1 richiede un approccio globale, con attenzione a questioni mediche, nutrizionali e psicologiche. Le strategie terapeutiche dovrebbero essere flessibili, considerando le esigenze individuali del singolo paziente e della famiglia. La cura ottimale coinvolge un'équipe di specialisti del diabete, inclusi un medico, un infermiere con esperienza nella gestione dei pazienti diabetici, un dietologo e un assistente sociale o uno psicologo.

### Obiettivi

Il Diabetes Control and Complications Trial ha dimostrato che una terapia insulinica intensiva, con lo scopo di mantenere i livelli di glicemia il più possibile nella norma, può ritardare l'insorgenza e rallentare la progressione delle complicanze legate al diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia). Raggiungere questo obiettivo usando una terapia insulinica intensiva può aumentare il rischio di ipoglicemia. Gli effetti avversi dell'ipoglicemia nei bambini più piccoli possono essere più significativi, a causa dell'imaturità dell'SNC e della maggiore sensibilità alla carenza di glucosio. Sebbene il rischio di complicanze aumenti con la durata del diabete, tuttora è controverso se l'aumento del rischio sia più lento nell'età prepubere rispetto all'adolescenza o nell'età adulta. È importante definire gli obiettivi per ottenere uno stretto controllo della glicemia in età pediatrica.

Gli obiettivi della terapia differiscono a seconda dell'età del paziente. Per bambini al di sotto dei 5 anni, è appropriato mantenere la glicemia a 80-180 mg/dL. Per i bambini in età scolare, un obiettivo ragionevole è costituito da livelli di glicemia tra 80 e 150 mg/dL. Per gli adolescenti, l'obiettivo è un valore compreso tra 70 e 150 mg/dL. Gli obiettivi terapeutici devono tener conto delle caratteristiche individuali, come un'anamnesi positiva per pregressa ipoglicemia grave, e delle capacità del paziente e della famiglia.

### Regimi insulinici

I diversi tipi di insulina differiscono per la durata e il picco d'azione (Tab. 167-2). Queste insuline possono essere usate in

**TABELLA 167-2 Preparazioni di insulina**

Tipo di insulina	Esordio	Picco d'azione	Durata
<b>AD AZIONE ULTRA RAPIDA</b>			
Lispro, aspart	10-20 min	30-90 min	3 ore
<b>AD AZIONE RAPIDA</b>			
Regolare	30 min-1 ora	2-4 ore	6-10 ore
<b>AD AZIONE INTERMEDIA</b>			
NPH	1-4 ore	4-12 ore	16-24 ore
Lenta	1-4 ore	4-12 ore	12-24 ore
<b>ULTRALENTA</b>			
Zinco protamina	4-6 ore	8-20 ore	24-30 ore
Ultralenta	4-6 ore	8-20 ore	24-36 ore
Glargina	1-2 ore	Nessun picco	24-30 ore

varie combinazioni, a seconda delle necessità e degli obiettivi del singolo paziente. Lo schema più comunemente utilizzato è quello di iniezioni multiple di insulina ad azione rapida ai pasti, in combinazione con un'insulina a lunga durata al momento di coricarsi. Questo regime fornisce una certa flessibilità, ma richiede l'esecuzione di molte iniezioni al giorno e richiede assistenza per i pazienti più piccoli. Una volta determinata la quantità giornaliera totale di insulina, si può considerare di somministrare il 50% della dose al momento di coricarsi in insulina a lunga durata, mentre la metà rimanente sarà in forma di insulina rapida suddivisa secondo le necessità di correzione della glicemia e dei pasti. Per la correzione dell'iperglicemia, si può determinare la sensibilità all'insulina usando la regola del 1800, ossia dividendo 1800 per la dose totale giornaliera di insulina per determinare la riduzione della glicemia (in mg/dL) per unità di insulina. Si ricorre al rapporto insulina/carboidrati per calcolare l'insulina in relazione al contenuto di carboidrati degli alimenti; 450 diviso per la dose totale giornaliera determina il numero di grammi di carboidrati che richiede un'unità di insulina.

Quando per il paziente non è possibile effettuare un'iniezione di insulina a mezzogiorno (per esempio, durante le ore scolastiche), si può usare l'insulina ad azione intermedia (NPH) al mattino associata all'insulina rapida (si veda la Fig. 167-3). I pazienti che adottano questo regime devono aderire a uno schema alimentare che prevede una colazione consistente, il pranzo, la cena e spuntini se necessario, e devono praticare una seconda iniezione serale di NPH; questo schema può risultare difficile da coordinare con le variazioni nelle attività giornaliere. Sono anche disponibili pompe che forniscono un'infusione sottocutanea di insulina ad azione breve e vengono utilizzate da bambini e adolescenti molto motivati a raggiungere uno stretto controllo della malattia.

Le insuline lispro e aspart e glulisina sono analoghi di sintesi dell'insulina umana in cui le modifiche nella sequenza aminoacidica determinano un assorbimento e un inizio d'azione rapidi (si veda la Tab. 167-2). Data la breve durata d'azione, questi preparati sono utilizzati in combinazione con l'insulina a lunga

**TABELLA 167-3 Indici biochimici di controllo glicemico**

Scarso controllo	Controllo medio	Controllo stretto
HgbA <sub>1c</sub> >10%	HgbA <sub>1c</sub> >8-10%	HgbA <sub>1c</sub> 6-8%
Glicemia media >240 mg/dL	Glicemia media 180-240 mg/dL	Glicemia media 120-180 mg/dL

HgbA<sub>1c</sub>, emoglobina A<sub>1c</sub>.

durata. Glargina e detemir sono analoghi dell'insulina in cui le differenze nella sequenza aminoacidica determinano un'aumentata solubilità in pH acido e una diminuita solubilità in pH fisiologico. È stato dimostrato che glargina e detemir hanno una durata d'azione superiore alle 24 ore e agiscono come insulina basale.

Nel periodo di "luna di miele", i pazienti con diagnosi recente possono richiedere 0,4-0,6 U/kg/24 ore. I soggetti prepuberi con diabete diagnosticato da 1-2 anni in genere richiedono 0,5-1 U/kg/24 ore. Durante la media adolescenza, elevate concentrazioni dell'ormone di GH condizionano una resistenza relativa all'insulina e, di conseguenza, è necessario un aumento del 40-50% e sono comuni dosi di 1-2 U/kg/24 ore.

### Alimentazione

È fondamentale equilibrare il programma dietetico giornaliero con le dosi di insulina, per mantenere le concentrazioni sieriche di glucosio entro l'intervallo prefissato ed evitare ipo- o iperglicemia. Il contenuto e lo schema dei pasti variano a seconda del tipo di regime insulinico adottato; si raccomanda di calcolare un contributo da parte dei carboidrati del 50-65% delle calorie totali; del 12-20% delle proteine e di meno del 30% per i grassi. I grassi saturi dovrebbero rappresentare meno del 10% dell'apporto calorico totale e l'assunzione di colesterolo dovrebbe essere meno di 300 mg/24 ore. È raccomandato anche un abbondante apporto di fibre.

I pazienti che utilizzano MDI o una pompa per insulina possono adottare uno schema alimentare più flessibile per gli orari dei pasti e per il contenuto in carboidrati. Questi pazienti effettuano un'iniezione di insulina prima o immediatamente dopo ogni pasto, con la dose totale calcolata in base al contenuto di carboidrati del pasto stesso. Ulteriori aggiustamenti della dose possono essere effettuati in base alla glicemia e alla previsione dell'attività fisica svolta durante il giorno. I bambini che adottano la combinazione di insulina ad azione intermedia e rapida due volte al giorno devono mantenere un programma calorico coerente, in modo che l'assorbimento dei carboidrati e i picchi d'azione dell'insulina corrispondano. Un tipico schema alimentare per un paziente che adotta questo tipo di regime include tre pasti e tre spuntini al giorno. Il contenuto totale di carboidrati dei pasti e degli spuntini dovrebbe essere mantenuto costante.

### Test per la glicemia

La glicemia dev'essere monitorata di routine (mediante test rapidi) prima di ogni pasto e al momento di coricarsi. L'ipoglicemia notturna o l'eccessiva variabilità nei valori di glicemia al mattino necessitano di ulteriori controlli alle 2 o alle 3 del mattino, per

accertare che non vi sia ipo- o iperglicemia ricorrente. In corso di malattie intercorrenti o quando la glicemia supera i 300 mg/dL, è necessario dosare anche i chetoni urinari.

### Controllo glicemico a lungo termine

I dosaggi dell'emoglobina glicosilata e dell'emoglobina A<sub>1c</sub> riflettono la media delle glicemie nei 3 mesi precedenti e permettono di valutare il controllo glicemico a lungo termine. L'emoglobina glicosilata deve essere dosata quattro volte all'anno e i risultati devono essere utilizzati per fornire counseling ai pazienti. La Tabella 167-3 riassume la correlazione tra l'emoglobina A<sub>1c</sub> o la glicemoglobina e i controlli glicemici giornalieri. La determinazione della glicemoglobina e dell'emoglobina A<sub>1c</sub> è imprecisa nei pazienti affetti da emoglobinopatie. In questi casi si ricorre alla determinazione dell'albumina glicosilata e della fruttosamina.

### Complicazioni

I pazienti con DM1 da più di 3-5 anni devono effettuare controlli oculistici annuali per la retinopatia. Vanno raccolti campioni di urine per la valutazione annuale della microalbuminuria; quando presente, questa suggerisce una disfunzione renale precoce e indica un rischio elevato di progressione della nefropatia. Il *trattamento* con gli inibitori dell'enzima angiotensina-convertisi può arrestare la progressione della microalbuminuria. Nei bambini con DM1 sono consigliati controlli annuali del colesterolo e la valutazione periodica dei valori pressori. Il tempestivo riscontro di ipertensione e ipercolesterolemia e il relativo intervento terapeutico possono contribuire a limitare il rischio futuro di malattia coronarica.

### Altri disturbi

Nei pazienti con DM1 è di frequente riscontro una tiroidite linfatica cronica, che può determinare ipotiroidismo. Poiché i sintomi clinici possono essere sfumati, è necessario eseguire annualmente test di funzionalità tiroidea. Altre affezioni che si riscontrano comunemente in bambini con DM1 includono la celiachia, il deficit di IgA, il morbo di Addison e la malattia peptica.

### Problemi particolari: ipoglicemia

Nel DM1, gli episodi di ipoglicemia sono di frequente riscontro. Anche nei pazienti con adeguato o ottimale controllo del DM1 questi episodi si possono presentare con una media di una o due volte alla settimana. Gli episodi gravi di ipoglicemia con convulsioni o coma o che richiedono interventi esterni di assistenza esterna si possono verificare annualmente nel 10-25% dei pazienti.

L'ipoglicemia nei pazienti con DM1 deriva da un eccesso relativo di insulina rispetto ai valori di glicemia. Questo eccesso può essere determinato da variazioni nella dose, nel tempo di somministrazione e nell'assorbimento dell'insulina; da alterazioni dell'apporto di carboidrati; o da variazioni di sensibilità all'insulina derivanti dall'esercizio fisico. Anche le risposte insufficienti dei meccanismi controregolatori possono contribuire a determinare ipoglicemia. Nei primi anni della malattia si può assistere a risposte anomale del glucagone al diminuire della glicemia e, negli anni, si verificano alterazioni nel normale rilascio dell'adrenalina.

Un **mancato riconoscimento** dell'ipoglicemia si riscontra in circa il 25% dei pazienti con diabete. Episodi recenti di ipoglicemia possono svolgere un ruolo nella fisiopatologia di questo fenomeno; dopo un episodio di ipoglicemia, la capacità di risposta del sistema nervoso autonomo si riduce. La ricomparsa di sintomi dell'ipoglicemia si manifesta in questi pazienti dopo 2-3 settimane in cui gli episodi glicemici siano stati rigorosamente evitati.

I sintomi dell'ipoglicemia derivano dalla neuroglicopenia (cefalea, alterazioni della vista, confusione, irritabilità o convulsioni) e da situazioni che si instaurano in seguito alla risposta delle catecolamine (tremori, tachicardia, diaforesi o ansia) (si veda il Capitolo 168). Gli episodi lievi possono essere trattati con la somministrazione per via orale di glucosio rapidamente assorbibile (gelatine di glucosio o zollette, succhi di frutta e bevande non dietetiche e non edulcorate artificialmente). Gli episodi più gravi che esitano in convulsioni o perdita di coscienza devono essere trattati a domicilio con iniezioni di glucagone. In ambiente ospedaliero dev'essere somministrato glucosio per via endovenosa.

### Prognosi

Le complicazioni a lungo termine del DM1 includono retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattia macrovascolare. L'evidenza di danni d'organo causati dall'iperglicemia è rara in pazienti con diabete da meno di 5-10 anni e i segni clinici si manifestano raramente prima di 10-15 anni di durata della malattia. Le eventuali morbilità e mortalità attribuibili a queste patologie sono rilevanti. La retinopatia diabetica è la principale causa di cecità negli Stati Uniti. La neuropatia si può verificare nel 30-40% dei casi ed è responsabile di circa il 30% dei casi di nefropatia allo stadio finale nella popolazione adulta. La neuropatia si riscontra nel 30-40% dei pazienti postpuberi con DM1 e porta a deficit sensoriali, motori e del sistema nervoso autonomo. La malattia macrovascolare determina un aumento nel rischio di infarto del miocardio e di ictus nei diabetici.

Uno stretto controllo della malattia, con frequenti valutazioni della glicemia e multiple somministrazioni giornaliere di insulina o l'impiego di una pompa per infusione, può ridurre in modo significativo lo sviluppo e la progressione delle complicanze diabetiche. Una gestione intensiva ha prodotto una riduzione del 76% del rischio di retinopatia, del 39% della microalbuminuria e del 60% della neuropatia sintomatica. Per i pazienti puberi o gli adulti i benefici legati a un trattamento intensivo probabilmente superano ampiamente l'aumentato rischio di ipoglicemia. Per i pazienti più giovani, nei quali è maggiore il rischio di ipoglicemia e i vantaggi di uno stretto controllo del glucosio possono essere inferiori, può essere appropriato adottare un regime meno intensivo.

## DIABETE MELLITO NON INSULINO-DIPENDENTE (TIPO 2)

### Fisiopatologia

Il DM2 riconosce diversi meccanismi fisiopatologici; tuttavia, la forma più comune è causata da una resistenza periferica all'insulina e da un iperinsulinismo compensatorio, seguiti a breve dall'incapacità del pancreas di mantenere un'adeguata secrezione di insulina (si veda la Tab. 167-1). I meccanismi precisi che

determinano la condizione di resistenza all'insulina e l'eventuale insufficienza delle cellule  $\beta$  pancreatiche sono complessi e solo di recente inquadrabili a livello genetico. In età pediatrica si manifestano anche alcuni sottotipi di DM2. Il diabete giovanile con esordio nella maturità (**MODY, Maturity-Onset Diabetes of Youth**) comprende un gruppo di forme di diabete relativamente lieve a trasmissione di tipo dominante. In questi pazienti non si verifica resistenza all'insulina; l'alterazione principale è invece l'insufficiente risposta secretoria dell'insulina alla stimolazione da parte del glucosio.

### Epidemiologia

La prevalenza del DM2 in età pediatrica è in aumento parallelamente all'incremento dell'obesità infantile ed è più elevata nei gruppi etnici con un'elevata prevalenza di DM2 nella popolazione adulta, compresi i nativi americani, gli ispanoamericani e gli afroamericani. Sono fattori di rischio l'obesità, la sindrome metabolica, l'etnia e una storia familiare di DM2. In alcuni soggetti con possibile diagnosi clinica sono presenti autoanticorpi diretti contro il pancreas, rendendo più difficile la diagnosi differenziale tra DM1 e DM2 iniziali.

### Manifestazioni cliniche e diagnosi differenziale

I livelli della glicemia a digiuno e postprandiali per la diagnosi di DM2 sono analoghi a quelli utilizzati per il DM1. La diagnosi di DM2 può essere sospettata in presenza di poliuria e polidipsia e in presenza di una concomitante sindrome metabolica. Può essere difficile differenziare il DM2 dal DM1 solo sulla base dei dati clinici. La diagnosi di DM2 dev'essere presa in considerazione in pazienti obesi, che hanno una storia familiare significativa di DM2, che all'esame obiettivo presentano caratteristiche cliniche della sindrome metabolica e dell'**acantosi nigricans** o che non hanno anticorpi contro gli antigeni delle cellule  $\beta$ . L'**acantosi nigricans**, una manifestazione cutanea dell'iperinsulinismo, si presenta come una pigmentazione ipercheratosica alla nuca e nelle zone flessorie. Sebbene la chetoacidosi si verifichi molto più comunemente nel DM1, può anche manifestarsi in pazienti con DM2 in particolari condizioni di stress fisiologico, ma ciò non dev'essere usato come criterio differenziale assoluto tra le due condizioni. Il DM2 può essere confermato dalla valutazione delle risposte dell'insulina o del peptide-C alla stimolazione con carboidrati assunti per via orale e in assenza di autoreattività nei confronti delle cellule delle isole pancreatiche.

### Terapia

Il DM2 è il risultato della combinazione della resistenza all'insulina e della relativa carenza di insulina e un difetto di tipo secretorio a carico delle cellule  $\beta$ . I pazienti asintomatici, con livelli di glicemia moderatamente elevati (leggermente  $>126$  mg/dL a digiuno e leggermente  $>200$  mg/dL per un campione random), all'inizio devono essere gestiti con modifiche dello stile di vita, inclusa la terapia nutrizionale (aggiustamenti dietetici) e un aumento dell'esercizio fisico. Quest'ultimo è stato dimostrato essere un fattore importante nel diminuire la resistenza all'insulina. Nella maggior parte dei pazienti pediatrici con nuovo esordio di DM2 non complicato, gli ipoglicemizzanti orali in genere sono il primo presidio terapeutico. Questi farmaci comprendono i secretagoghi e i sensibilizzatori insulinici. I farmaci di maggior

impiego includono la metformina e un tiazolidinedione. Un raro effetto avverso della metformina è l'acidosi lattica, che si riscontra principalmente nei pazienti con funzione renale compromessa. L'effetto collaterale più comune invece è rappresentato dai disturbi gastrointestinali. Se si verifica chetonuria o chetoacidosi, è necessario il trattamento con insulina per ottenere un adeguato controllo glicemico. La somministrazione di insulina può essere sospesa entro alcune settimane, proseguendo con farmaci per via orale. Gli ipoglicemizzanti orali possono essere usati in associazione.

Poiché il DM2 può avere un lungo decorso preclinico, è possibile effettuare una diagnosi precoce, compresa la prevenzione nei soggetti a rischio affetti da **sindrome metabolica**. Dati recenti indicano che il trattamento con i sensibilizzatori all'insulina può ritardare o prevenire lo sviluppo della malattia conclamata. Cambiamenti significativi dello stile di vita, quali il miglioramento delle abitudini alimentari e un aumento dell'attività fisica, rivestono grande importanza nel prevenire o diminuire la morbilità legata a DM2. Infine, sono fondamentali il monitoraggio e il trattamento di altri aspetti della malattia metabolica, come lo

sviluppo puberale precoce, l'ipertensione, l'iperlipidemia e, nelle femmine, la sindrome dell'ovaio policistico.

## CAPITOLO 168

### Ipoglicemia

L'ipoglicemia che si riscontra nell'infanzia e nell'età pediatrica può essere causata da una grande varietà di difetti ormonali e metabolici (Tab. 168-1). L'ipoglicemia si verifica più frequentemente in epoca neonatale, spesso a causa di riserve energetiche insufficienti per soddisfare i fabbisogni metabolici sproporzionatamente ampi dei neonati prematuri o piccoli per l'età gestazionale. L'ipoglicemia che si manifesta nei primi giorni di vita in un neonato altrimenti sano è meno frequente ed è motivo di

**TABELLA 168-1 Classificazione dell'ipoglicemia nei lattanti e nei bambini**

ANOMALIE NEI SEGNALI ORMONALI CHE INDICANO IPOGLICEMIA	OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI
<p><i>Deficit degli ormoni controregolatori</i></p> <p>Panipopituitarismo</p> <p>Deficit isolato dell'ormone della crescita</p> <p>Deficit di ACTH</p> <p>Malattia di Addison</p> <p>Deficit di glucagone</p> <p>Deficit di adrenalina</p> <p><i>Iperinsulinismo</i></p> <p>Figlio di madre diabetica</p> <p>Lattante con eritroblastosi fetale</p> <p>Ipoglicemia iperinsulinemica persistente dell'infanzia</p> <p>Adenoma delle cellule <math>\beta</math> (insulinoma)</p> <p>Sindrome di Beckwith-Widemann</p> <p>Anticorpi antirecettori insulinici</p>	<p>Deficit di acil-CoA deidrogenasi degli acidi grassi a catena lunga, media o corta</p> <p>Deficit di carnitina (primario o secondario)</p> <p>Deficit di carnitina palmitoiltransferasi</p> <p><i>Altro</i></p> <p>Difetti enzimatici</p> <p>Galattosemia</p> <p>Intolleranza ereditaria al fruttosio</p> <p>Acidemia propionica</p> <p>Acidemia metilmalonica</p> <p>Tirosinosi</p> <p>Aciduria glutarica</p> <p>Disfunzione epatica globale</p> <p>Sindrome di Reye</p> <p>Epatite</p> <p>Insufficienza cardiaca</p> <p>Sepsi, shock</p> <p>Carcinoma/sarcoma (secrezione di IGF-2)</p> <p>Malnutrizione/digiuno</p> <p>Sindrome da iperviscosità</p>
SUBSTRATO INADEGUATO	FARMACI/INTOSSICAZIONI
<p>Prematurità/neonato piccolo per l'età</p> <p>Ipoglicemia chetotica</p> <p>Malattia delle urine a scioppo d'acero</p>	<p>Agenti ipoglicemici orali</p> <p>Insulina</p> <p>Alcol</p> <p>Salicilati</p> <p>Propranololo</p> <p>Acido valproico</p> <p>Pentamidina</p> <p>Ackee acerbo (frutto)</p> <p>Chinino</p> <p>Trimetoprim-sulfametossazolo (con insufficienza renale)</p>
DISTURBI DELLE VIE DELLA RISPOSTA METABOLICA	
<p><i>Glicogenolisi</i></p> <p>Deficit di glucosio-6-fosfatasi</p> <p>Deficit di amilo-1,6-glicosidasi</p> <p>Deficit di fosforilasi epatica</p> <p>Deficit di sintetasi del glicogeno</p> <p><i>Gluconeogenesi</i></p> <p>Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi</p> <p>Deficit di piruvato carbossilasi</p> <p>Deficit di fosfoenolpiruvato carbossichinasi</p>	
<p>ACTH (Adrenocorticotropo Hormone), ormone adrenocorticotropo; acil-CoA, acil-coenzima A; IGF-2 (Insulin-Like Growth Factor-2), fattore di crescita simil-insulinico-2.</p>	

preoccupazione (si veda il Capitolo 2). Dopo i primi 2-3 giorni di vita, l'ipoglicemia è ancora meno frequente e in genere è l'espressione di disturbi endocrini o metabolici.

## DEFINIZIONE

La **diagnosi** di ipoglicemia dovrebbe essere posta in presenza di una bassa concentrazione sierica di glucosio, di sintomi compatibili con l'ipoglicemia e di risoluzione della sintomatologia dopo la somministrazione di glucosio.

Una glicemia inferiore ai 45 mg/dL è considerata patologica e richiede trattamento. Una concentrazione sierica di glucosio superiore a 55 mg/dL a volte può essere riscontrata in soggetti normali, in particolar modo in situazioni di digiuno prolungato, ma dovrebbe comunque essere considerata sospetta, in particolare nei casi in cui vi siano concomitanti sintomi di ipoglicemia (Tab. 168-2).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi e segni dell'ipoglicemia sono espressione della diretta depressione a carico del sistema nervoso centrale (SNC) dovuta alla mancanza di substrato energetico e alla risposta adrenergica di controregolatori al basso livello di glucosio tramite la secrezione di catecolamine preposte alla correzione dell'ipoglicemia (si veda la Tab. 168-2). Rispetto ai bambini più grandi, i lattanti in genere non presentano sintomi adrenergici. I sintomi neuroglicopenici e i segni dell'ipoglicemia nei lattanti sono relativamente aspecifici e comprendono agitazione, difficoltà ad alimentarsi, pallore, ipotonia, ipotermia, episodi di apnea o bradicardia, riduzione dello stato di coscienza e convulsioni. Nei bambini più grandi, i sintomi e segni includono stato confusionale, irritabilità, cefalea, alterazioni della vista, tremori, pallore, sudorazione, tachicardia, debolezza, convulsioni e coma.

Il mancato riconoscimento e trattamento dell'ipoglicemia prolungata e severa può essere causa di una grave morbidità a lungo termine, che comprende ritardo mentale e convulsioni non legate all'ipoglicemia. I lattanti più piccoli e i pazienti con ipoglicemia più grave o di lunga durata sono a maggior rischio di esito avverso.

**TABELLA 168-2** Sintomi e segni di ipoglicemia

### Manifestazioni associate al rilascio di adrenalina\*

Traspirazione  
Palpitazione (tachicardia)  
Pallore  
Parestesia  
Tremore  
Ansia  
Debolezza  
Nausea  
Vomito

### Manifestazioni associate a glicopenia cerebrale

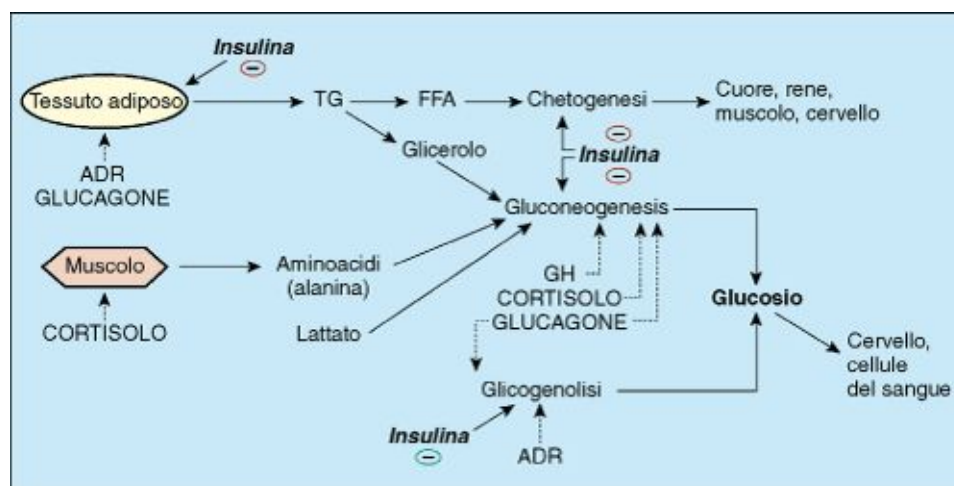
Cefalea  
Confusione mentale  
Sonnolenza  
Disartria  
Cambiamenti della personalità  
Incapacità di concentrarsi  
Sguardo fisso  
Senso di fame  
Convulsioni  
Atassia  
Coma  
Diplopia  
Ictus

\*Queste manifestazioni e le relative sensazioni possono essere attenuate se il paziente assume agenti  $\beta$ -bloccanti.

## FISIOPATOLOGIA

### Segnale ormonale

La normale regolazione della glicemia richiede una complessa interazione di un certo numero di segnali ormonali e vie metaboliche. Una visione generale di queste vie è illustrata nella Figura 168-2. In un soggetto normale, alla diminuzione della glicemia seguono la soppressione della secrezione di insulina e il conseguente aumento della secrezione degli ormoni controregolatori (ormone della crescita [GH, Growth Hormone], cortisolo, glucagone e adrenalina) (Fig. 168-1). Questo segnale ormonale promuove il rilascio di aminoacidi (in particolare l'alanina) dal muscolo, per



**FIGURA 168-1**

**Regolazione del glucosio sierico** – rappresenta le inibizioni. ADR, adrenalina; FFA (Free Fatty Acids), acidi grassi liberi; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; TG, trigliceridi.

sostenere la gluconeogenesi e il rilascio dei trigliceridi dai depositi di tessuto adiposo e fornire gli acidi grassi liberi (FFA, Free Fatty Acid) per la chetogenesi epatica. Gli FFA e i chetoni fungono da substrati energetici alternativi per il muscolo; il cervello non può trasportare gli FFA attraverso la barriera ematoencefalica. Questo segnale ormonale induce anche l'utilizzo del glicogeno epatico e promuove la gluconeogenesi. L'insufficienza di ciascuno dei componenti di questo segnale ormonale può condurre all'ipoglicemia.

### Iperinsulinemia

L'assenza di soppressione insulinica in risposta a livelli bassi di glicemia può verificarsi nel periodo neonatale, ma è rara in epoche successive. Questa situazione si può osservare più frequentemente in neonati di madre diabetica che sono stati esposti in utero a elevate concentrazioni di glucosio di origine materna, con conseguente iperplasia reattiva a carico delle isole pancreatiche fetali. Lo stato di iperinsulinismo è transitorio e in genere si risolve entro ore o giorni.

L'iperinsulinismo persistente oltre il periodo neonatale è espressione di patologie genetiche che coinvolgono il controllo della secrezione insulinica regolata dal glucosio. Queste forme in precedenza erano definite nesiodioblastosi, o **ipoglicemia iperinsulinemica persistente del neonato**. In questi bambini, l'iperplasia delle isole si sviluppa in assenza dell'eccesso di stimolazione da parte del diabete materno. Alcuni pazienti con ipoglicemia iperinsulinemica persistente del neonato presentano anomalie a carico del gene codificante il recettore per la solfonilurea delle isole pancreatiche o altri difetti genetici che alterano la funzione del canale per il potassio sensibile all'adenosina trifosfato (ATP, Adenosine Triphosphate) che regola la secrezione insulinica. L'iperinsulinismo si riscontra anche nella **sindrome di Beckwith-Widemann**, una condizione caratterizzata da gigantismo somatico neonatale: macrosomia, macroglossia, onfalocela, visceromegalia e anomalie a carico del lobo auricolare.

Indipendentemente dalla causa, i neonati con iperinsulinismo sono caratteristicamente grandi per l'età gestazionale (si veda il Capitolo 56). L'ipoglicemia è grave e in genere si verifica entro 1-3 ore dal pasto. Le richieste di glucosio sono aumentate, spesso due o tre volte oltre il fabbisogno glucidico basale di 6-8 mg/kg/min. La *diagnosi* di iperinsulinismo è confermata dal riscontro di concentrazioni di insulina nel siero superiori a 5  $\mu\text{U/mL}$  durante un episodio di ipoglicemia. L'assenza di chetoni nel siero e nelle urine al momento dell'ipoglicemia è un importante criterio diagnostico che consente di differenziare l'iperinsulinismo dai difetti della secrezione dell'ormone controregolatore.

Il *trattamento* iniziale prevede l'infusione per via endovenosa (EV) di glucosio ad alta velocità e di diazossido per sopprimere la secrezione di insulina. Se la terapia con diazossido è inefficace perché il recettore su cui agisce non è funzionante, possono essere utilizzati analoghi della somatostatina ad azione prolungata. Spesso la terapia medica intrapresa per il trattamento dell'ipoglicemia iperinsulinemica persistente del neonato non ha successo e si rende necessaria una pancreatectomia subtotale (90%) per prevenire le sequele neurologiche a lungo termine dell'ipoglicemia.

In età pediatrica, l'iperinsulinemia è rara e in genere è causata da un **adenoma delle cellule delle isole**. I bambini affetti da questa condizione hanno caratteristici appetito insaziabile, obesità e curva di crescita accelerata. Come nei lattanti, la *diagnosi* richiede il rilievo di livelli di insulina superiori a 5  $\mu\text{U/mL}$  durante un episodio di ipoglicemia. Si dovrebbe eseguire una tomografia

computerizzata (TC), una risonanza magnetica (RM) o uno studio radioisotopico del pancreas, ma in genere la visualizzazione di un adenoma è difficoltosa. La rimozione chirurgica dell'adenoma costituisce il trattamento risolutivo.

### Iperinsulinismo indotto

In casi rari, l'insulina o un farmaco ipoglicemizzante viene somministrato da un genitore o da un caregiver come una forma di abuso infantile, condizione riconosciuta come **sindrome di Munchausen per procura**. Si deve sospettare questa *diagnosi* nel caso in cui si riscontrino concentrazioni di insulina estremamente elevate (>100  $\mu\text{U/mL}$ ). Le concentrazioni del peptide C sono basse o indosabili, a conferma del fatto che l'insulina deriva da una fonte esogena.

### Difetti negli ormoni controregolatori

Le anomalie nella secrezione degli ormoni controregolatori che causano ipoglicemia in genere coinvolgono il GH, il cortisolo o entrambi. I deficit nella secrezione di glucagone o di adrenalina sono rari. I deficit di GH e cortisolo sono causati dalla condizione di ipopituitarismo, che può derivare da un'ipoplasia o da un'aplasia della ghiandola pituitaria o, più comunemente, da una carenza dei fattori di rilascio ipotalamici (si veda il Capitolo 169). I segni clinici che orientano verso questa diagnosi nei lattanti comprendono la presenza di ipoglicemia in associazione con difetti della linea mediana del viso e difetti neurologici (per esempio, labio- e palatoschisi, o assenza del corpo calloso), nistagmo pendolare (che indica un disturbo visivo da possibili anomalie di sviluppo del nervo ottico che si possono verificare dalla displasia otticoseptale) e la presenza di micropene o criptorchidismo nei ragazzi (indice di anomalie nella secrezione delle gonadotropine). Sono riscontrabili anche ittero ed epatomegalia, che possono richiamare un'epatite neonatale. Nonostante il deficit di GH, questi lattanti in genere sono di dimensioni normali alla nascita. I bambini più grandi con ipopituitarismo hanno per lo più bassa statura e una velocità di crescita anormale.

Il deficit nella secrezione di cortisolo si osserva anche nell'insufficienza surrenalica primaria a eziologia plurima. Nei lattanti, ciò spesso è il risultato di un'iperplasia surrenalica congenita (CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia), più frequentemente per un deficit di 21-idrossilasi (si vedano i Capitoli 173 e 174). Nei bambini più grandi, un'insufficienza surrenalica primaria si riscontra soprattutto nel **malattia di Addison**, ma anche nell'adrenoleucodistrofia e in altre patologie (si veda il Capitolo 174). In presenza di un'iperpigmentazione della cute, di un'anamnesi positiva per ingestione di sale e del riscontro di iponatremia e iperpotassiemia, dev'essere presa in considerazione la diagnosi di malattia di Addison.

La conferma che i deficit di GH e cortisolo sono la causa dell'ipoglicemia richiede il riscontro di basse concentrazioni sieriche di GH e cortisolo durante un episodio di ipoglicemia o dopo il test di stimolazione. Al contrario dell'iperinsulinismo, i chetoni nel siero e nelle urine risultano positivi durante l'episodio di ipoglicemia e gli FFA sono elevati. Il trattamento prevede supplementazione a dosi fisiologiche degli ormoni deficitari, di GH o di cortisolo.

### RISERVE ENERGETICHE

La risposta adeguata all'ipoglicemia dipende dalle riserve sufficienti di energia sotto forma di glicogeno, tessuto adiposo e

muscoli. Ogni condizione che determina una carenza di queste riserve è una causa comune di ipoglicemia in neonati piccoli per l'età gestazionale o prematuri (si veda il Capitolo 56). Oltre al primo periodo neonatale, le riserve energetiche in genere sono sufficienti a soddisfare le richieste metaboliche, con eccezione delle condizioni di malnutrizione. Si ritiene che il rilascio dei substrati dalle riserve energetiche per la gluconeogenesi e l'ossidazione degli acidi grassi sia anormale in una comune forma di ipoglicemia dell'infanzia, l'ipoglicemia chetotica.

### IPOGLICEMIA CHETOTICA IDIOPATICA

L'ipoglicemia chetotica idiopatica in genere si riscontra nei bambini di età compresa tra 18 mesi e 5 anni d'età. Si tratta di una causa comune di ipoglicemia a nuova insorgenza in questo gruppo di età. I pazienti presentano i sintomi dopo un periodo di digiuno prolungato, spesso nel contesto di una malattia intercorrente con riduzione dell'alimentazione. I bambini affetti da questo disturbo sono spesso magri e minuti e possono essere nati piccoli per età gestazionale. Si ritiene che un deficit nella mobilizzazione dell'alanina dal muscolo necessaria per la gluconeogenesi possa esserne la causa, sebbene la condizione possa dipendere prevalentemente dalla presenza di basse riserve energetiche. Poiché non esistono test diagnostici specifici per questa patologia, l'ipoglicemia chetotica è una *diagnosi di esclusione*.

Il *trattamento* comprende l'evitare il digiuno e assumere pasti frequenti nell'ambito di una dieta ricca di proteine e di carboidrati. I pazienti possono richiedere l'ospedalizzazione per effettuare l'infusione per via endovenosa di glucosio se non sono in grado di mantenere un adeguato apporto nutritivo per via orale durante un periodo di malattia. Il disturbo in genere si risolve spontaneamente tra i 7 e gli 8 anni di età.

### VIE METABOLICHE DI RISPOSTA

Il mantenimento delle normali concentrazioni sieriche di glucosio nella condizione di digiuno richiede la produzione di glucosio attraverso la glicogenolisi e la gluconeogenesi e la produzione di fonti energetiche alternative (FFA e chetoni) mediante la lipolisi e l'ossidazione degli acidi grassi.

### Glicogenolisi

Le malattie da accumulo di glicogeno costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie che differiscono per gravità (si veda il Capitolo 48). Tra le varianti che causano ipoglicemia, la forma più grave è il deficit di glucosio-6-fosfatasi, che è caratterizzata da ipoglicemia grave, importante epatomegalia, ritardo di crescita e acidosi lattica. Al contrario, nei deficit a carico degli enzimi della glicogeno fosforilasi è presente epatomegalia isolata, con o senza ipoglicemia.

La *diagnosi* di malattia da accumulo di glicogeno è suggerita dal rilievo di epatomegalia in assenza di splenomegalia. La chetosi si verifica in corso di episodi ipoglicemici. Per confermare la diagnosi sono necessarie indagini biochimiche specifiche sui leucociti o sui campioni bioptici di fegato. Il *trattamento* prevede pasti frequenti ad alto contenuto in carboidrati durante il giorno e un'alimentazione continua durante la notte con sondini nasogastrici. Per alcuni pazienti, l'assunzione di amido di mais crudo al momento di coricarsi è sufficiente a mantenere la glicemia. Il trattamento può prevenire l'ipoglicemia notturna.

### Gliconeogenesi

I difetti nella gluconeogenesi sono rari e comprendono il deficit della fruttosio-1,6-difosfatasi e della fosfoenolpiruvato carbossichinasi. I pazienti affetti presentano ipoglicemia a digiuno, epatomegalia causata da infiltrazione adiposa, acidosi lattica e iperuricemia. Si riscontra chetosi e le concentrazioni di FFA e alanina sono elevate. Il *trattamento* consiste in pasti a elevato contenuto di carboidrati e poveri di proteine (si veda il Capitolo 48).

### Ossidazione degli acidi grassi

I disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi nella chetogenesi comprendono i deficit della deidrogenasi dell'acil-coenzima A (CoA) degli acidi grassi; i deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena lunga, media e corta e il deficit ereditario di carnitina (si veda il Capitolo 51). Di questi disturbi, il deficit di acil-CoA si riscontra in 1:9000-15.000 nati vivi. I pazienti spesso stanno bene nella prima infanzia e presentano il primo episodio di ipoglicemia dopo i 2 anni d'età. Gli episodi di ipoglicemia in genere si verificano in seguito a digiuno prolungato o durante malattie intercorrenti.

Si può riscontrare una modesta epatomegalia in presenza di iperammoniemia, iperuricemia e lieve innalzamento delle transaminasi epatiche. Le concentrazioni di chetoni sono basse o indosabili. La *diagnosi* è confermata dal rilievo di elevate concentrazioni di acidi dicarbossilici nelle urine. Il *trattamento* consiste nell'evitare il digiuno.

### ALTRI DISTURBI METABOLICI

Molti disturbi metabolici possono provocare ipoglicemia, incluse la galattosemia, l'intolleranza ereditaria al fruttosio e le patologie del metabolismo degli acidi organici (si veda la Tabella 168-1). In questi casi, l'ipoglicemia in genere riflette una disfunzione epatica globale secondaria all'accumulo dei prodotti epatotossici intermedi. In molte di queste patologie si riscontra una bassa concentrazione di corpi chetonici come conseguenza della chetogenesi. Il rilievo di sostanze non riducenti il glucosio nelle urine suggerisce la diagnosi di galattosemia o di intolleranza ereditaria al fruttosio. La presenza di sintomi dopo l'ingestione di fruttosio o saccarosio **suggerisce un'intolleranza ereditaria al fruttosio**. Il *trattamento* prevede l'esclusione dalla dieta delle specifiche sostanze scatenanti.

### FARMACI E INTOSSICAZIONE

L'ipoglicemia può manifestarsi anche come effetto avverso di numerosi farmaci, quali l'insulina, gli agenti ipoglicemici orali e il propranololo e come conseguenza dell'intossicazione da salicilati. La tossicità da valproato può causare un disturbo del tutto simile a quello osservato nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi. Anche l'ingestione di etanolo può provocare ipoglicemia, soprattutto nei soggetti più giovani, dal momento che il metabolismo dell'etanolo provoca la deplezione dei cofattori necessari per la gluconeogenesi.

### DIAGNOSI

Poiché l'elenco delle cause di ipoglicemia è lungo e complesso, stabilirne l'*eziologia* in un dato paziente è importante. Spesso è difficile formulare una diagnosi precisa, a meno che non si

riesca a ottenere un *campione significativo* di sangue e urine al momento dell'episodio ipoglicemico. In un bambino con un quadro di ipoglicemia senza causa evidente si deve eseguire un prelievo di sangue prima del trattamento per la valutazione di glucosio, insulina, GH, cortisolo, FFA e  $\beta$ -idrossibutirrato e acetoacetato. Inoltre, si dovrebbe prendere in considerazione il dosaggio dei livelli di lattato nel siero e si dovrebbe raccogliere un campione di urine per dosare i chetoni e le sostanze riducenti. L'ipoglicemia senza chetonuria suggerisce iperinsulinismo o un difetto nell'ossidazione di acidi grassi. I risultati di questi test iniziali possono indirizzare la diagnosi verso cause endocrine o, al contrario, fornire informazioni iniziali sui disordini metabolici più probabili. Se possibile, i campioni di sangue e urine dovrebbero essere congelati per ulteriori analisi.

## GESTIONE DELLE URGENZE

La cura di fase acuta in un paziente con ipoglicemia consiste in una rapida somministrazione EV di glucosio (2 mL/kg di destrosio al 10% in acqua). Dopo il bolo iniziale, un'infusione di glucosio EV dovrebbe fornire valori 1,5 volte superiori rispetto alla normale produzione epatica (8-12 mg/kg/minuto nei lattanti, 6-8 mg/kg/minuto nei bambini più grandi). Questo tipo di infusione consente di evitare lo stato catabolico e previene ulteriori scompensi nei pazienti affetti da alcune patologie metaboliche. Negli stati iperinsulinemici possono rendersi necessarie alte velocità di infusione. Nel sospetto di insufficienza surrenalica, devono essere somministrati boli di glicocorticoidi.

## CAPITOLO 169

### Bassa statura

## CRESCITA

La crescita normale è il percorso finale comune di diversi fattori, incluse le influenze endocrine, ambientali, nutrizionali e genetiche (si veda il Capitolo 1). Un normale andamento

lineare della crescita è un buona evidenza dello stato di salute generale e può essere considerato una *prova biologica* del benessere del bambino. Gli effetti di alcuni ormoni sulla crescita e sulla statura finale sono elencati nella Tabella 169-1. Proprio come i molteplici fattori che influenzano la statura, la statura stessa condiziona il benessere psicologico, sociale e potenzialmente anche quello economico. La preoccupazione dei genitori riguardo alle conseguenze psicologiche di una statura anormale spesso conduce la famiglia a richiedere assistenza medica. Vi è una tendenza generale a considerare l'altezza elevata un elemento significativo, specie nei maschi. I medici devono essere sensibilizzati verso il contesto generale dell'attenzione alla statura tra i più giovani.

## Fisiologia dell'ormone della crescita

La secrezione dell'ormone della crescita (GH, Growth Hormone) è intermittente, stimolata dal fattore ipotalamico rilasciante il GH (GRF, GH-Releasing Factor) ed è bloccata dal fattore inibente il rilascio di GH (somatostatina, SRIF [Somatotropin Release-Inhibiting Factor, fattore inibente il rilascio di somatotropina]), che interagiscono con i loro recettori individuali sull'ormone somatotropo con modalità non competitiva. Il GH è stimolato anche dalla grelina, prodotta dallo stomaco. Il GH circola legato alla proteina legante il GH (GHBP, GH-Binding Protein), che è il prodotto di proteolisi del dominio extracellulare del recettore del GH legato alla membrana; l'abbondanza di GHBP riflette l'ampia presenza di recettori per il GH. Quest'ultimo ha effetti diretti sul tessuto e inoltre determina la produzione e la secrezione del fattore di crescita simil-insulinico (IGF-1, Insulin-Like Growth Factor) in molti tessuti. L'IGF-1 è il più strettamente associato alla crescita postnatale. Il GH stimola la produzione di IGF a livello epatico in concomitanza con la produzione della subunità acido-labile (ALS, Acid-Labile Subunit) e la proteina legante IGF (IGF-BP3, IGF-Binding Protein 3); questa forma il complesso che trasporta IGF-1 ai tessuti. Le concentrazioni sieriche di IGF-1 seguono quelle del GH. La IGF-BP3 è dosabile mediante analisi cliniche ed è esso stesso GH-dipendente, ma è meno influenzato dall'età e dall'alimentazione rispetto a IGF-1; il dosaggio di IGF-1 e IGF-BP3 è utile per valutare l'adeguatezza dei valori GH, in particolare nell'infanzia e nell'età pediatrica precoce. La produzione di IGF-1 è influenzata da stati patologici come la malnutrizione,

**TABELLA 169-1 Effetti degli ormoni sulla crescita**

Ormone	Età ossea	Velocità di crescita	Altezza da adulto*
Eccesso di androgeni	Avanzata	Aumentata	Diminuita
Deficit di androgeni	Normale o ritardata	Normale o ridotta	Leggermente aumentata o normale
Eccesso di tiroxina	Avanzata	Aumentata	Normale o diminuita
Deficit di tiroxina	Ritardata	Ridotta	Diminuita
Eccesso di ormone della crescita	Normale o avanzata	Aumentata	Eccessiva
Deficit di ormone della crescita	Ritardata	Ridotta	Diminuita
Eccesso di cortisolo	Ritardata	Ridotta	Diminuita
Deficit di cortisolo	Normale	Normale	Normale

\*Effetto nella maggior parte dei pazienti in trattamento.

Adattata da Underwood LE, Van Wyk JJ: Normal and aberrant growth. In Wilson JD, Foster DW (eds): Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

le malattie croniche del rene e del fegato, l'ipotiroidismo o l'obesità.

L'IGF-1 agisce principalmente come fattore paracrina o autocrino; pertanto, l'IGF-1 dosato nella circolazione periferica è molto lontano dalla sua sede d'azione e riflette in maniera imprecisa la sua fisiologia. L'IGF-1 è strutturalmente simile all'insulina e il suo recettore è simile a quello insulinico, per cui la reazione crociata di un agente, se presente in eccesso, può causare effetti fisiologici di norma attribuiti all'altro agente. Quando IGF-1 si lega al suo recettore legato alla membrana, i secondi messaggeri vengono stimolati a modificare la fisiologia delle cellule e a produrre effetti di crescita.

### Misurazione della crescita

La corretta misurazione della lunghezza di un lattante comporta che un adulto tenga ferma la testa e che un altro estenda le gambe con la pianta dei piedi perpendicolare agli arti inferiori. Un dispositivo simile a un calibro, come un infantometro, o uno statimetro mobile su una bilancia pediatrica viene usato per determinare l'esatta distanza tra i due calibri o aste. Segnare a penna su una striscia di carta la posizione della testa e dei piedi di un bambino sdraiato sul lettino da visita porta a imprecisioni nella misurazione e può far passare inosservati disturbi della crescita o creare falsi allarmi in un bambino normale. Le rilevazioni accurate dell'altezza, o della lunghezza, e del peso devono essere riportate sulle curve di crescita dei Centers for Disease Control and Prevention per la diagnosi tempestiva di un disturbo della crescita (<http://www.cdc.gov/growthcharts/>).

Dopo i 2 anni di età, l'altezza di un bambino dev'essere misurata in posizione eretta. I pazienti devono stare appoggiati ai piedi nudi a una superficie dura. Uno statimetro di Harpenden o un dispositivo equivalente è ottimale per la misurazione della statura, mentre l'utilizzo di astine flessibili che scorrono lungo scale di riferimento è inaffidabile e le misurazioni ottenute possono essere fuorvianti. Uno scarto di circa 1,25 cm nella misurazione dell'altezza si riscontra quando il bambino è misurato nella posizione eretta rispetto a quella supina; molti bambini che sembrano *non crescere* sono inviati a una visita specialistica, ma l'unica modifica è la posizione del bambino al momento della misurazione.

La valutazione dell'**apertura delle braccia** è fondamentale quando viene considerata la diagnosi di sindrome di Marfan o di Klinefelter, di nanismo ad arti raccorciati o di altre condizioni dismorfiche. L'apertura delle braccia è misurata come distanza tra la punta delle dita quando il paziente tiene entrambe le braccia aperte estese orizzontalmente mentre si trova in posizione eretta su una superficie dura. Il **rapporto tra segmento superiore e inferiore** è il rapporto tra il segmento superiore (determinato sottraendo dall'altezza totale la misura dalla sinfisi pubica fino a terra [noto come segmento inferiore]) e il segmento inferiore. Questo rapporto varia con l'età. Un lattante normale a termine ha un rapporto supero-inferiore di 1,7:1; a 1 anno il rapporto è di 1,4:1 e a 10 anni è di 1:1. Le condizioni di ipogonadismo, non riconosciute o sospettate sino all'età di sviluppo puberale, determinano nell'età adulta una notevole diminuzione del rapporto supero-inferiore, mentre un ipotiroidismo presente da tempo e non trattato in un bambino porta a un aumento di tale rapporto.

### Valutazione endocrina della secrezione dell'ormone della crescita

Il GH, o somatotropina, è una proteina a 191 aminoacidi secreta dall'ipofisi sotto il controllo di GRF e SRIF (si veda la Fig. 166-2). La secrezione di GH è aumentata dalla stimolazione  $\alpha$ -adrenergica, dall'ipoglicemia, dal digiuno, dall'esercizio fisico, dalle prime fasi del sonno e dallo stress. La secrezione è inibita dalla stimolazione  $\beta$ -adrenergica e dall'iperglicemia. Poiché le concentrazioni di GH sono basse durante tutto il giorno, con l'eccezione di picchi secretori durante la notte o al mattino presto, non è possibile l'accertamento durante il giorno del deficit o della normale secrezione di GH sulla base di una determinazione casuale. L'adeguatezza della secrezione del GH può essere valutata con test di stimolazione per misurare i picchi secretori. Una risposta normale è un picco elevato secretorio dopo la stimolazione; l'assenza di questo picco è indicativa di deficit di GH. Tuttavia, c'è un'ampia quota di falsi positivi (in un qualsiasi giorno, circa il 10% o più dei bambini normali può non presentare picchi fisiologici di GH anche dopo due test di stimolazione). Le misurazioni indirette della secrezione di GH, come le concentrazioni sieriche di IGF-1 e di IGF-BP3, stanno prendendo il posto dei test di stimolazione.

I fattori responsabili della crescita postnatale non sono gli stessi che mediano la crescita fetale. L'**ormone tiroideo** è essenziale per la normale crescita postnatale, sebbene un feto con deficit di questo ormone raggiunga una lunghezza normale alla nascita; allo stesso tempo, un feto con deficit di GH ha una lunghezza neonatale normale, sebbene nel deficit di IGF-1 derivante da una resistenza al GH (**nanismo di Laron**) i feti presentino una lunghezza inferiore rispetto ai soggetti di controllo. È necessaria la presenza di un'adeguata quantità di ormone tiroideo per consentire la secrezione di GH. I pazienti ipotiroidici possono falsamente apparire come affetti da deficit di GH; la secrezione di GH si normalizza con la replezione di ormone tiroideo. Gli steroidi di origine gonadica sono essenziali nel determinare lo scatto di crescita puberale. Gli effetti degli altri ormoni sulla crescita sono elencati nella Tabella 169-1.

## ANOMALIE DELLA CRESCITA

### Cause non endocrine di bassa statura

La **bassa statura** è definita come un'altezza inferiore rispetto agli altri bambini degli stessi sesso ed età, tenendo in considerazione le stature dei familiari. Essa può essere causata da numerose condizioni (Tab. 169-2). I diagrammi di crescita dei Centers for Disease Control and Prevention usano il terzo percentile della curva di crescita come limite inferiore. La **mancata crescita** indica una velocità di crescita lenta indipendentemente dalla statura. In definitiva, una velocità di crescita lenta porta a una bassa statura, ma un processo patologico è riconosciuto più rapidamente se la diminuzione della velocità di crescita viene evidenziata prima che si instauri la bassa statura. Un'alta velocità di crescita può essere calcolata e rappresentata graficamente su apposite curve di crescita.

Riportata su un grafico, la mancata crescita appare con una curva che incrocia i percentili con una flessione verso il basso ed è associata a una velocità di crescita staturale al di sotto del 5° percentile in riferimento all'età (Fig. 169-1). Un'altezza corretta secondo quella media dei genitori o secondo un parametro

**TABELLA 169-2 Cause di bassa statura**

VARIAZIONI RISPETTO ALLA NORMA	SINDROMI CON BASSA STATURA
Costituzionale (età ossea ritardata)	Sindrome di Turner (sindrome da disgenesia gonadica)
Genetica (bassa statura familiare)	Sindrome di Noonan (sindrome pseudo-Turner)
<b>DISTURBI ENDOCRINI</b>	Trisomia autosomica 13, 18, 21
Deficit di GH	Sindrome di Prader-Willy
<i>Congenito</i>	Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Deficit isolato di GH	Anomalie autosomiche
Con altri deficit ormonali ipofisari	Sindromi dismorfiche (per esempio, sindrome di Russel-Silver o di Cornelia de Lange)
Con difetti della linea mediana	Pseudoipoparatiroidismo
Agenesia ipofisaria	<b>MALATTIE CRONICHE</b>
Con deficit genetico	Disturbi cardiaci
<i>Acquisito</i>	Shunt sinistro-destro
Tumori ipotalamici/pituitari	Insufficienza cardiaca congestizia
Istiocitosi X (istiocitosi a cellule di Langerhans)	Disturbi polmonari
Infezioni e granulomi a carico dell'SNC	Fibrosi cistica
Traumi cranici (alla nascita e più tardi)	Asma
Irradiazione ipotalamica/ipofisaria	Disturbi gastrointestinali
Insulti vascolari all'SNC	Malassorbimento (per esempio, morbo celiaco)
Idrocefalo	Patologie della deglutizione
Autoimmunità	Malattia infiammatoria intestinale
Nanismo su base psicologica (deficit funzionale di GH)	Disturbi epatici
Trattamento con anfetamine per iperattività*	Disturbi ematologici
Nanismo di Laron (aumento del GH e diminuzione di IGF-1)	Anemia a cellule falciformi
Pigmei (GH e IGF-2 normali, ma ridotto IGF-1)	Talassemia
Ipotiroidismo	Disturbi renali
Eccesso di glucocorticoidi	Acidosi tubulare renale
Endogeno	Uremia cronica
Esogeno	Disturbi immunologici
Diabete mellito poco controllato	Patologia del tessuto connettivo
Diabete insipido (non trattato)	Artrite reumatoide giovanile
Rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D	Infezioni croniche
Iperplasia surrenalica congenita virilizzante (bambino alto, adulto basso)	AIDS
Deficit di P-450 <sub>c21</sub> , P-450 <sub>c11</sub>	Intolleranza ereditaria al fruttosio
<b>DISPLASIE SCHELETRICHE</b>	Malnutrizione
Osteogenesi imperfetta	Kwashorkior, marasma
Osteocondroplasia	Deficit di ferro
<b>MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE</b>	Deficit di zinco
Mucopolisaccaridosi	Anoressia dovuta a chemioterapia per neoplasie
Mucopolipidosi	

\*Solo se l'apporto calorico è significativamente diminuito.

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), sindrome da immunodeficienza acquisita; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; IGF (Insulin-like Growth Factor), fattore di crescita simil-insulinico; SNC, sistema nervoso centrale.

Modificata da Styne DM: Growth disorder. In Fitzgerald PA (ed): Handbook of Clinical Endocrinology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1986.

genetico consente di verificare se il bambino sta crescendo bene rispetto agli standard familiari (si veda il Capitolo 2). Per stabilire un ambito di altezza normale per la famiglia in esame, l'altezza corretta secondo la media dei genitori (obiettivo genetico) è compresa tra 2 deviazioni standard (SD, Standard Deviation), che per gli Stati Uniti è di circa 10 cm. Un'altezza di 3,5 SD sot-

to la media, una velocità di crescita al di sotto del 5° percentile per l'età o un'altezza inferiore a quella attesa corretta secondo l'altezza media dei genitori richiede una valutazione diagnostica.

A livello globale, la nutrizione è il più importante fattore che influisce sulla crescita (si veda il Capitolo 24). In un bambino si può assistere a una mancata crescita per **deprivazione materna**

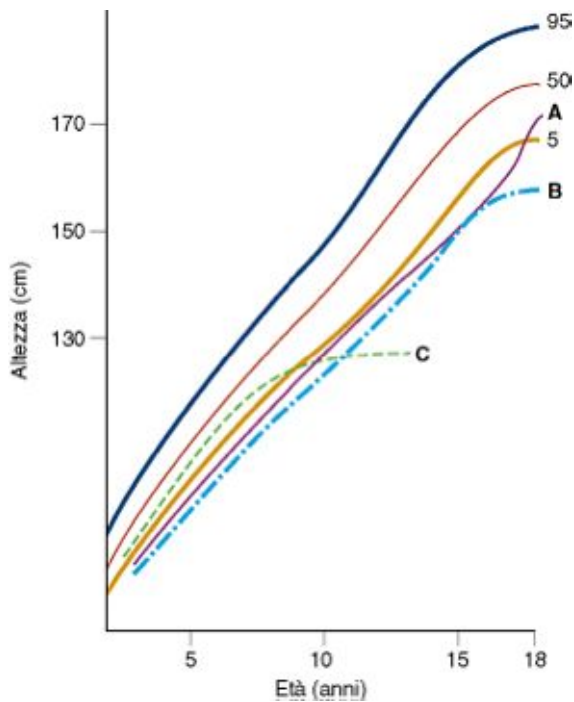


FIGURA 169-1

**Pattern della crescita lineare.** I percentili di crescita normali (5°, 50° e 95°) sono indicati da curve di crescita tipiche per **A**, ritardo costituzionale di crescita e adolescenza (bassa statura con normale velocità di crescita per l'età ossea, ritardo dello scatto di crescita puberale ed eventuale raggiungimento di una normale statura da adulti); **B**, bassa statura familiare (bassa statura da bambini e da adulti); e **C**, mancata crescita patologica acquisita (per esempio, ipotiroidismo primario acquisito non trattato) (si veda il Capitolo 1).

(deficit nutrizionale o interazione psicologica patologica) o come conseguenza di una malattia organica (anoressia, perdita di costituenti nutritivi per malassorbimento o ipermetabolismo causato da ipertiroidismo) (si veda il Capitolo 17). Anche le difficoltà psicologiche possono condizionare la crescita, come nel **nanismo di origine psicosociale o da deprivazione**, in cui il bambino sviluppa un temporaneo deficit di GH e scarsa crescita quale risultato di un abuso psicologico; quando il bambino viene collocato in un ambiente psicosociale differente e più salutare, la fisiologia del GH si normalizza e la crescita riprende.

Una condizione comune di ritardo della crescita chiamata **ritardo costituzionale** della crescita, della pubertà o di entrambe è una variazione del normale processo di crescita causata da una riduzione nella sequenza o nel ritmo dello sviluppo fisiologico e non da una specifica condizione patologica (si veda la Fig. 169-1); di solito un familiare ha un ritardo nella crescita o nella pubertà, ma ha comunque raggiunto una statura finale normale. L'età ossea è ritardata, ma la velocità di crescita rimane nella maggior parte dei casi entro i limiti inferiori della norma. Il ritardo costituzionale in genere porta a un ritardo nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari. La **bassa statura genetica o familiare** (Tab. 169-3) si riferisce all'altezza di un bambino con genitori di bassa statura e che presumibilmente raggiungerà un'altezza inferiore alla media, anche se comunque normale per quei genitori. Se i genitori sono stati malnutriti da bambini,

sono cresciuti in zone di guerra o hanno sofferto la fame, le loro altezze saranno meno predittive. Sebbene vi siano differenze nell'altezza associate al gruppo etnico, la differenza più significativa tra gruppi etnici è da attribuirsi all'alimentazione. Esistono curve di crescita specifiche per i bambini asiatici e per i bambini con alcune patologie cromosomiche.

Le manifestazioni fenotipiche suggestive di una sottostante patologia cromosomica sono presenti in una grande quantità di sindromi. Queste sindromi possono essere sospettate valutando l'ampiezza dell'apertura delle braccia e i rapporti tra i segmenti supero-inferiori. Le sindromi su base genetica spesso combinano obesità e diminuzione dell'altezza, mentre alcuni bambini obesi altrimenti sani sono spesso più alti della media e presentano avanzamento dell'età ossea e dello sviluppo fisico (si veda la Tab. 169-2). La **sindrome di Prader Willy** è caratterizzata da ipotonia in epoca fetale e infantile, mani e piedi piccoli (acromicria), obesità postnatale acquisita con appetito insaziabile, ritardo di sviluppo, ipogonadismo, occhi a mandorla e anomalie della porzione SNRP del quindicesimo cromosoma su 15q11-q13. La maggior parte dei casi presenta delezione della sequenza paterna, ma circa il 20-25% ha una disomia uniparentale, in cui entrambi i cromosomi 15 originano dalla madre; quando invece entrambi i cromosomi 15 sono di origine paterna, si sviluppa la sindrome di Angelman. La **sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl** è caratterizzata da retinite pigmentosa, ipogonadismo e ritardo di sviluppo con una trasmissione autosomica dominante. La sindrome di Laurence-Moon è associata a paraplegia spastica, mentre la sindrome di Bardet-Biedl include obesità e polidattilia. Lo **pseudoparatiroidismo** porta a bassa statura e a un ritardo di sviluppo con accorciamento del quarto e del quinto dito (fenotipo della osteodistrofia ereditaria di Albright), resistenza all'ormone paratiroideo (PTH, Parathyroid Hormone) e conseguenti ipocalcemia ed elevati livelli di fosforemia.

## Bassa statura da deficit di ormone della crescita

### Eziologia ed epidemiologia

Il **classico deficit di GH congenito o idiopatico** si riscontra in circa 1 bambino su 4000-10.000. Questo difetto, di origine specifica non identificata, è la causa più comune del deficit di GH sia congenito sia acquisito. Più raramente il deficit è causato da alterazioni anatomiche dell'ipofisi, come l'aplasia o altri difetti della linea mediana, con vari gradi di carenza delle altre funzioni ipofisarie. Le forme ereditarie di deficit di GH che interessano la differenziazione dell'ipofisi sono il risultato di difetti eterogenei del gene che codifica per il GH, il GRF o i recettori del GH. Il **deficit classico di GH** si riferisce a una secrezione molto ridotta o assente dell'ormone; numerosi bambini di bassa statura possono avere forme intermedie di diminuita secrezione di GH. Il deficit acquisito di GH che determina un arresto della crescita a presentazione tardiva suggerisce la possibilità di un **tumore** a carico dell'ipotalamo o dell'ipofisi (Tab. 169-4). Altre cause rare di lesione diretta dell'ipofisi includono infezioni, infiammazione e malattie autoimmunitarie.

### Manifestazioni cliniche

I neonati affetti da deficit congenito di GH raggiungono una lunghezza e peso normali o quasi normali alla nascita, ma la

TABELLA 169-3 Diagnosi differenziale e terapia della bassa statura

Caratteristica diagnostica	Ipopituitarismo deficit di GH*	Ritardo costituzionale	Bassa statura familiare	Nanismo da privazione	Sindrome di Turner	Ipotiroidismo	Malattia cronica
Anamnesi familiare positiva	Raro	Frequente	Sempre	No	No	Variabile	Variabile
Genere	Entrambi	Maschi più spesso affetti delle femmine	Entrambi	Entrambi	Femminile	Entrambi	Entrambi
Facies	Immatura o con difetti della linea mediana (per esempio, palatoschisi o ipoplasia ottica)	Immatura	Normale	Normale	Facies di Turner o normale	Tratti grossolani (cretinismo se congenito)	Normale
Sviluppo sessuale	Ritardato	Ritardato	Normale	Può essere ritardato	Prepubertà femminile	In genere ritardato, può essere precoce se l'ipotiroidismo è grave	Ritardato
Età ossea	Ritardata	Ritardata	Normale	In genere ritardata; è presente un arresto della curva di crescita	Ritardata	Ritardata	Ritardata
Dentizione	Ritardata	Normale; ritardo abituale	Normale	Variabile	Normale	Ritardata	Normale o ritardata
Ipoglicemia	Variabile	No	No	No	No	No	No
Cariotipo	Normale	Normale	Normale	Normale	45,X o parziale delezione del cromosoma X o mosaico	Normale	Normale
T <sub>4</sub> libera	Bassa (con deficit di TRH) o normale	Normale	Normale	Normale o bassa	Normale; l'ipotiroidismo può essere acquisito	Basso	Normale
GH stimolato	Basso	Normale per l'età ossea	Normale	Possibilmente basso o alto se il paziente è malnutrito	In genere normale	Basso	In genere normale
IGF-1	Basso	Normale o basso per l'età cronologica	Normale	Basso	Normale	Basso	Basso o normale (a seconda dello stato nutrizionale)
Terapia	Ricostituire le carenze	Rassicurazione; steroidi sessuali per iniziare lo sviluppo sessuale secondario in pazienti selezionati	Nessuna	Modificare o migliorare l'ambiente	Terapia sostitutiva con ormoni sessuali, GH; può essere utile l'oxandrolone	T <sub>4</sub>	Tattare la malnutrizione, insufficienza d'organo (per esempio, dialisi, trapianto, farmaci cardiotonici, insulina)

\*Eventualmente con deficit di GnRH, CRH o TRH.

ACTH (Adrenocorticotropo Hormone), ormone adrenocorticotropo; CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante le corticotropine; GH (Growth Hormone), ormone della crescita; GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante le gonadotropine; T<sub>4</sub>, tiroxina; TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina.

**TABELLA 169-4 Arresto di crescita: test di screening**

Test	Razionale
CBC	<i>Anemia</i> : nutrizionale, malattia cronica, neoplasie <i>Leucopenia</i> : sindromi da insufficienza midollare <i>Trombocitopenia</i> : neoplasie, infezioni
VES, CRP	Infiammazione dovuta a infezione, patologie infiammatorie, neoplasie
Pannello metabolico (elettroliti, enzimi epatici, BUN)	Segni di disfunzione acuta o cronica epatica, renale e surrenalica; idratazione e stato acido-base
Carotene, folati e tempo di protrombina; pannello anticorpale per la celiachia	Accertare il malassorbimento; ricercare la malattia celiaca
Analisi delle urine con pH	Segni di disfunzione renale, idratazione, bilancio idrosalinico; acidosi tubulare renale
Cariotipo	Identifica Turner (XO) o altre sindromi
Imaging cerebrale (RM)	Accerta tumori ipotalamo-ipofisari (craniofaringioma, glioma, germinoma) o difetti congeniti della linea mediana
Età ossea	Confrontare con l'età staturale e valutare l'altezza potenziale
IGF-1, IGF-BP3	Riflette lo stato dell'ormone della crescita o la nutrizione
Tiroxina libera	Rivela panipopituitarismo o ipotiroidismo isolato
Prolattina	Elevata nella disfunzione o nella distruzione ipotalamica, soppressa nelle malattie dell'ipofisi

BUN (Blood Urea Nitrogen), azotemia; CBC (Complete Blood Count), emocromo completo; CRP (C-Reactive Protein), proteina-C reattiva; IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), fattore-1 di crescita simil-insulinico; IGF-BP3 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3), proteina 3 legante il fattore di crescita simil-insulinico; RM, risonanza magnetica; VER, velocità di eritrosedimentazione.

velocità di crescita rallenta successivamente e si rende evidente dopo i 2-3 anni, quando questi bambini divengono progressivamente più bassi per l'età. Inoltre, tendono anche ad avere un elevato rapporto peso-altezza e appaiono paffuti e piccoli. Misurazioni precise nel primo anno di vita possono suggerire la diagnosi, che però in molti pazienti non viene posta per diversi anni. Un paziente con un deficit classico di GH ha l'aspetto di un cherubino (aspetto paffuto, immaturo) con una voce di timbro alto, per l'immatùrità del laringe. A meno che non si verifichi una grave ipoglicemia o un disrafismo (difetto della linea mediana) del capo che comporti un difetto a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e che condizioni un ritardo mentale, il paziente ha uno sviluppo intellettuale normale e un linguaggio appropriato per l'età. I neonati maschi con deficit isolato di GH con o senza deficit di gonadotropina possono presentare un micropene (una lunghezza del pene in estensione inferiore a 2 cm [normale 3-5 cm]) e ipoglicemia a digiuno. I pazienti con carenza di ormone adrenocorticotropo (ACTH

[Adrenocorticotropic Hormone], cortisolo), oltre che di GH, possono presentare un'ipoglicemia più grave, dal momento che il cortisolo stimola anche la gluconeogenesi.

La resistenza o l'insensibilità al GH è causata da anomalie di numero e funzione dei recettori per il GH stesso, o da un difetto postrecettorio. I pazienti con **sindrome di Laron** a trasmissione autosomica recessiva, che coinvolge le mutazioni a carico del recettore del GH, presentano fronte prominente, ponte nasale ipoplasico, ritardo nella dentizione, capelli radi, sclere blu, ritardo nella maturazione ossea e osteoporosi, progressivo accumulo di adipi, ipercolesterolemia e glicemia bassa. Essi inoltre hanno concentrazioni sieriche elevate di GH, mentre le concentrazioni di IGF-1 e IGF-BP3 sono basse. La caratteristica diminuzione del numero dei recettori per il GH si riflette nella diminuita concentrazione nel siero delle proteine che legano il GH. I pazienti non rispondono alla somministrazione di GH con un aumento della crescita o con un aumento delle concentrazioni sieriche di IGF-1 e IGF-BP3. Nei pazienti affetti da sindrome di Laron è stato utilizzato in via sperimentale l'IGF-1 umano ricombinante, ottenendo successi di grado variabile. La malnutrizione o una malattia epatica grave può determinare una resistenza acquisita al GH, poiché il livello di GH nel siero è elevato e l'IGF-1 è diminuito.

### Diagnosi

Se l'anamnesi familiare o patologica non permette di formulare una diagnosi probabile, i test di screening devono comprendere un pannello metabolico per valutare la funzione renale ed epatica, un emocromo completo (CBC, Complete Blood Count) per evidenziare la presenza di un'eventuale anemia, anticorpi contro la transglutaminasi tissutale per escludere la malattia celiaca, e i livelli di carotene e folati per analizzare lo stato nutrizionale ed evidenziare un eventuale malassorbimento. Un esame delle urine è di supporto per la valutazione della funzionalità renale. Il pH urinario e i bicarbonati nel siero possono indicare un'acidosi tubulare renale. In una ragazza con bassa statura di natura non definita, un cariotipo può escludere la **sindrome di Turner**. L'età ossea permette di definire il grado di maturazione scheletrica.

Se una malattia cronica o la bassa statura familiare sono state escluse e i test routinari di laboratorio sono normali (si veda la Tab. 169-4), in genere vengono eseguiti due test di stimolazione con GH (si veda la Tab. 166-2). Il test per il GH deve essere proposto a un paziente che presenti una bassa statura (<5° percentile e in genere >3,5 DS rispetto alla media), che cresce poco (velocità di crescita <5° percentile per l'età) o la cui proiezione sull'altezza futura, basata sulle attuali altezza e maturazione ossea accertata attraverso l'età ossea, sia inferiore all'altezza attesa corretta secondo l'altezza dei genitori.

I pazienti con deficit classico di GH non presentano un aumento dei livelli sierici dell'ormone dopo stimolazione con vari agenti secretagoghi. Alcuni pazienti rilasciano GH in risposta agli agenti di stimolazione, ma non riescono a fare lo stesso spontaneamente durante il giorno o la notte. Viene consigliato il dosaggio di IGF-1 e IGF-BP3, ma non è sempre utile per stabilire una diagnosi di deficit di GH. I test per la secrezione del GH sono poco sensibili, non molto specifici e hanno una certa variabilità. Tuttavia, essi consentono di differenziare tra deficit e insensibilità al GH. Nei casi dubbi di deficit di GH, si può ricorrere a una definizione operativa per quei pazienti

che hanno bisogno che il GH cresca molto più rapidamente quando ne viene somministrata una dose normale prima del trattamento.

### Trattamento

Il deficit di GH è trattato con GH derivato da DNA ricombinante biosintetico. Il dosaggio è modulato a seconda della velocità di crescita. Il trattamento con GH comporta il rischio di un'aumentata incidenza di *pseudotumor cerebri* e di lussazione della testa del femore, in particolar modo negli adolescenti che crescono rapidamente.

La somministrazione di GH a pazienti con normale risposta ai test di stimolazione è tuttora controversa, ma, come evidenziato precedentemente, questi test possono fornire dati imprecisi; in alcuni casi viene impiegata la terapia con GH, se il paziente sta crescendo molto lentamente senza il riscontro di una diagnosi definitiva. Il GH si è rivelato efficace nell'aumentare la velocità di crescita e l'altezza finale nella sindrome di Turner e nell'insufficienza renale cronica. Inoltre, viene impiegato anche nel trattamento della bassa statura e della debolezza muscolare nella sindrome di Prader-Willy. Altre indicazioni includono i bambini nati piccoli per l'età gestazionale che non hanno recuperato il ritardo di crescita attorno ai 2 anni di età e per il trattamento a lungo termine della bassa statura idiopatica con altezze di 2,25 SD o meno inferiori alla media. Questa condizione è denominata bassa statura non GH-dipendente.

Un supporto psicologico per i bambini con bassa statura grave è essenziale a causa dello scherno a cui si può essere soggetti. Sebbene vi siano pareri controversi, la situazione coniugale, il livello di soddisfazione e la possibilità di realizzazione personale potranno essere ridotti nei bambini con bassa statura a cui non sono state fornite opportune misure di sostegno.

Nelle femmine, i segni fisici sono lo sviluppo del seno, di forme corporee femminili, l'aumento di volume dell'utero e il menarca con regolari cicli mestruali. Il terzo componente è lo scatto di crescita puberale.

L'ormone ipotalamico rilasciante le gonadotropine (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone), prodotto dalle cellule nel nucleo arcuato, è secreto dall'eminanza mediana dell'ipotalamo nel sistema portale ipofisario e si lega ai recettori di membrana espressi dalle cellule gonadotrope ipofisarie, stimolando la produzione e il rilascio dell'ormone luteinizzante (LH, Luteinizing Hormone) e l'ormone stimolante il follicolo (FSH, Follicle-Stimulating Hormone) nella circolazione. Nella femmine, l'FSH stimola la produzione ovarica di estrogeni e, più avanti durante la pubertà, determina la formazione e il supporto del corpo luteo. Nei maschi, l'LH stimola la produzione del testosterone dalle cellule di Leydig; più tardi nella pubertà, l'FSH stimola lo sviluppo e il supporto dei tubuli seminiferi. Le gonadi producono anche la proteina inibina. Sia gli steroidi sessuali sia l'inibina sopprimono la secrezione delle gonadotropine. L'interazione tra i prodotti delle gonadi e il GnRH modula le concentrazioni sieriche delle gonadotropine. Il GnRH viene rilasciato in pulsazioni periodiche che variano durante lo sviluppo e il ciclo mestruale. Queste gittate assicurano che le gonadotropine siano rilasciate in modalità intermittente. Con l'instaurarsi della pubertà aumenta l'ampiezza delle pulsazioni delle gonadotropine, prima di notte e successivamente durante il giorno. Gli steroidi sessuali sono secreti in risposta all'inizio nelle ore notturne e poi durante il giorno. L'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico è attivo nel feto e nel neonato, ma viene soppresso durante l'età pediatrica e aumenta nuovamente verso l'inizio della pubertà.

L'adrenarca si manifesta molti anni prima del gonadarca ed è preceduto da un aumento del deidroepiandrosterone (DHEA) o dall'androstenedione circolante. Il DHEA del siero aumenta alcuni anni prima della comparsa dei suoi effetti, quali lo sviluppo dei peli pubici o ascellari.

## RITARDO DI PUBERTÀ

La pubertà è ritardata quando non sono presenti segni dello sviluppo puberale all'età di 13 anni nelle ragazze e di 14 nei maschi che vivono negli Stati Uniti (Tabb. 170-1 e 170-2).

### Ritardo costituzionale di crescita e adolescenza

I pazienti con ritardo costituzionale hanno un ritardo nell'esordio dello sviluppo puberale e un significativo ritardo dell'età ossea (due deviazioni standard [SD, Standard Deviation] al di sotto della media, che equivale a 1,5-2 anni di ritardo come adolescente). L'altezza del paziente dovrebbe rimanere vicina al potenziale genetico, basato sull'altezza dei genitori quando viene reinterpretata in base all'età ossea (si veda il Capitolo 169). L'età ossea deve coincidere con la maturazione somatica del paziente. In genere l'aumento in altezza è inferiore, anche se abbastanza parallelo, ai normali percentili della curva di crescita. Il nadir prepuberale, o rallentamento prima dello scatto di crescita puberale, è prolungato o protratto. Una storia familiare di pubertà ritardata in un genitore o in un fratello è un dato rassicurante. La pubertà spontanea in genere inizia in questi pazienti nel momento in cui l'età ossea raggiunge i 12 anni nei maschi e gli 11 nelle femmine. Altre cause di pubertà ritardata dovrebbero

## CAPITOLO 170

### Patologie della pubertà

La stadiazione dei cambiamenti puberali e la sequenza degli eventi correlati sono trattati nel Capitolo 63. L'esordio della pubertà è caratterizzato dal pubarca e dal gonadarca. Il **pubarca** è il risultato della maturazione surrenalica o adrenarca. Con la comparsa dei peli pubici, le altre manifestazioni comprendono la tendenza all'untuosità dei capelli e della cute, l'acne, la comparsa dei peli ascellari e il classico odore corporeo. L'adrenarca non comprende sviluppo del seno nelle femmine o aumento di volume testicolare nei maschi. Il **gonadarca** è caratterizzato da un aumento progressivo della secrezione degli steroidi sessuali gonadici come conseguenza della maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico. Questi steroidi sessuali sono differenti a seconda del genere e includono il testosterone di origine testicolare e l'estradiolo e il progesterone di origine ovarica. Nei maschi, i segni fisici sono i peli pubici, ascellari e del viso, l'aumento della massa muscolare, l'abbassamento del timbro della voce e l'aumento delle dimensioni del pene e del volume testicolare.

essere escluse prima di porre diagnosi di ritardo puberale costituzionale. Sono indicate l'osservazione e la rassicurazione. La progressione spontanea verso la pubertà si verifica quando l'età ossea raggiunge i 12-13 anni e si è giunti a un'altezza adulta compatibile con potenziale genetico. In alcuni casi, i ragazzi possono essere trattati con basse dosi di testosterone per alcuni mesi, se l'età ossea è di almeno 11-12 anni. Il trattamento non è necessario per più di 4-8 mesi, dal momento che in genere poi segue la produzione di ormoni endogeni. Per le femmine non vi è una terapia analoga per il ritardo puberale costituzionale. Nelle giovani donne con pubertà ritardata va esclusa un'amenorrea primaria.

### Ipogonadismo ipogonadotropo

Può essere difficile distinguere l'ipogonadismo ipogonadotropo dal ritardo costituzionale come causa di pubertà ritardata o assente (si vedano le Tab. 170-1 e 170-2). Infatti, l'ipogonadismo ipogonadotropo preclude l'ingresso spontaneo nel gonadarca; in genere si assiste alla comparsa di un certo grado di adrenarca. Durante l'età pediatrica e nella prima pubertà, i pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo mostrano crescita e proporzioni normali. Quando questi pazienti raggiungono l'età adulta possono essere di proporzioni *enucuoidi*, dal momento che in questi soggetti le ossa lunghe crescono più del normale, determinando un rapporto segmento supero-inferiore al di sotto del limite minimo rispetto al normale 0,9 e l'apertura delle braccia è maggiore delle loro altezze. Tuttavia, se il paziente ha un concomitante deficit dell'ormone della crescita (GH, Growth Hormone), la statura è eccezionalmente bassa e questa condizione può già essere stata diagnosticata nell'infanzia per il riscontro di un micropene.

### Deficit isolato di gonadotropine

Le patologie che possono essere causa di ipogonadismo comprendono l'ipopituitarismo congenito, come i difetti della linea mediana, i tumori, malattie infiltrative (emocromatosi) e molte sindromi, tra cui quelle di Laurence-Moon-Bardet-Biedl, di Prader-Willi e di Kallmann. Se vi è un'incapacità a rilasciare gonadotropine, ma non altre anomalie dell'ipofisi, il paziente ha un deficit isolato di gonadotropine (quasi sempre come risultato dell'assenza di GnRH). I pazienti crescono normalmente sino al momento dello scatto di crescita puberale, quando non sperimentano l'accelerazione di crescita caratteristica dello scatto fisiologico.

La **sindrome di Kallmann** è la combinazione di un deficit isolato di gonadotropine con disturbi olfattivi. Vi è un'eterogeneità genetica; alcuni pazienti hanno una diminuzione del senso dell'olfatto, altri possiedono una normale condizione riproduttiva e alcuni hanno entrambe le caratteristiche. La maggior parte dei casi è sporadica, ma in un certo numero di pazienti sono presenti mutazioni a carico del gene *KAL1* a livello di Xp 22.3 (cromosoma X) o del gene *KAL2*. La mutazione fa sì che i neuroni del GnRH restino inerti nell'area nasale primitiva, anziché migrare nella corretta posizione nell'ipotalamo basale mediale. I bulbi e i solchi olfattivi sono spesso assenti alle immagini della risonanza magnetica (RM). Altri sintomi comprendono i disturbi a carico delle mani, con una mano che riproduce i movimenti dell'altra, l'accorciamento del quarto osso metacarpale e l'assenza di un rene.

**TABELLA 170-1** Classificazione della pubertà ritardata e dell'infantilismo sessuale

#### Ritardo costituzionale di crescita e della pubertà

##### Ipogonadismo ipogonadotropo

Patologie dell'SNC

Tumori (craniofaringioma, germinoma, glioma, prolattinoma)

Malformazioni congenite

Radioterapia

Altre cause

Deficit isolato di gonadotropine

Sindrome di Kallmann (anosmia-iposmia)

Altre patologie

Forme idiopatiche e genetiche di deficit multipli degli ormoni ipofisari

Miscellanea

Sindrome di Prader-Willy

Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl

Deficit funzionale delle gonadotropine

Malattia sistemica cronica e malnutrizione

Ipotiroidismo

Malattia di Cushing

Diabete mellito

Iperprolattinemia

Anoressia nervosa

Amenorrea psicogena

Ritardo puberale e del menarca nelle atlete e nelle ballerine (amenorrea da esercizio fisico)

##### Ipogonadismo ipergonadotropo

Sindrome di Klinefelter (sindrome da disgenesia dei tubuli seminiferi) e sue varianti

Altre forme di insufficienza testicolare primitiva

Anorchia e criptorchidismo

Sindrome da disgenesia gonadica e sue varianti (sindrome di Turner)

Altre forme di insufficienza ovarica primitiva

Disgenesia gonadica XX e XY

Disgenesia gonadica XX familiare e sporadica e sue varianti

Disgenesia XY familiare e sporadica e sue varianti

Sindrome di Noonan

Galattosemia

SNC, sistema nervoso centrale.

Modificata da Grumbach MM, Styne DM: Puberty. In Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

### Anomalie del sistema nervoso centrale

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC), compresi l'adenoma ipofisario, il germinoma, il glioma, il prolattinoma o il craniofaringioma, sono importanti cause di deficit di gonadotropine. I craniofaringiomi hanno un picco di incidenza negli anni dell'adolescenza e possono essere causa di ogni tipo di deficit ormonale anteriore o posteriore. I craniofaringiomi in genere calcificano, erodendo la sella turcica quando si espandono. Inoltre, possono infiltrare il chiasma ottico, provocando emianopsia

**TABELLA 170-2 Caratteristiche della diagnosi differenziale del ritardo di pubertà e dell'infantilismo sessuale**

<b>Condizione patologica/ disturbo</b>	<b>Statura</b>	<b>Gonadotropine plasmatiche</b>	<b>Test del GnRH: risposta di LH</b>	<b>Steroidi gonadici plasmatici</b>	<b>DHEAS plasmatico</b>	<b>Cariotipo</b>	<b>Olfatto</b>
Ritardo costituzionale della crescita e dell'adolescenza	Basso per l'età anagrafica, in genere appropriato per l'età ossea	Fase prepuberale, fase tardiva della pubertà	Fase prepuberale, fase tardiva della pubertà	Fase prepuberale, fase tardiva normale	Basso per l'età anagrafica, appropriato per l'età ossea	Normale	Normale
<b>IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO</b>							
Deficit isolato di gonadotropine	Normale, assenza di scatto di crescita puberale	Basso	Profilo prepuberale o nessuna risposta	Basso	Appropriato per l'età anagrafica	Normale	Normale
Sindrome di Kallmann	Normale, assenza di scatto di crescita puberale	Basso	Profilo prepuberale o nessuna risposta	Basso	Appropriato per l'età anagrafica	Normale	Anosmia o iposmia
Deficit idiopatici multipli dell'ormone ipofisario	Bassa statura e scarsa crescita sino alla prima età pediatrica	Basso	Profilo prepuberale o nessuna risposta	Basso	In genere basso	Normale	Normale
Tumori ipotalamo-ipofisari	Diminuzione della velocità di crescita a esordio tardivo	Basso	Profilo prepuberale o nessuna risposta	Basso	Normale o basso per l'età anagrafica	Normale	Normale
<b>INSUFFICIENZA GONADICA PRIMARIA</b>							
Sindrome da disgenesia gonadica e varianti	Bassa statura dalla prima età pediatrica	Alta	Ipersensibilità per l'età	Bassa	Normale per l'età anagrafica	XO o varianti	Normale
Sindrome di Klinefelter e varianti	Da normale a molto alta	Alta	Ipersensibilità nella pubertà	Bassa o normale	Normale per l'età cronologica	XXY o varianti	Normale
Disgenesia gonadica familiare XY o XX	Normale	Alta	Ipersensibilità per l'età	Bassa	Normale per l'età cronologica	XX o XY	Normale

DHEAS, deidroepiandrosterone solfato; GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante le gonadotropine; LH (Luteinizing Hormone), ormone luteinizzante. Da Grumbach MM, Styne DM: Puberty. In Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

bitemporale e atrofia ottica. I germinomi sono tumori ipotalamici o ipofisari non calcificanti, che frequentemente producono la gonadotropina corionica umana (hCG, Human Chorionic Gonadotropin), che può essere causa di precocità sessuale nei maschi prepuberi (l'hCG cross-reagisce con i recettori dell'LH a causa della somiglianza di struttura tra l'LH e l'hCG). Altri tumori che possono interessare lo sviluppo puberale comprendono gli astrocitomi e i gliomi.

### Ipopituitarismo idiopatico

L'assenza congenita di varie associazioni di ormoni ipofisari può causare ipopituitarismo idiopatico. Sebbene questa patologia possa verificarsi in alcuni gruppi familiari con varianti X-linked e autosomiche recessive, le forme sporadiche di ipopituitarismo congenito idiopatico sono più comuni. L'ipopituitarismo congenito può manifestarsi in un maschio con deficit associato di GH e gonadotropine con un micropene o con ipoglicemia accompagnata da convulsioni, in particolare se coesiste un deficit di ormone adrenocorticotropo (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone) o di GH.

### Sindromi da ipogonadismo ipogonadotropo

La perdita di peso che deriva da una restrizione alimentare volontaria, da malnutrizione o da malattie croniche porta a una diminuita funzione delle gonadotropine quando il peso si riduce a meno dell'80% di quello ideale. L'**anoressia nervosa** è caratterizzata da una significativa perdita di peso e da disturbi psichiatrici (si veda il Capitolo 66). Nelle ragazze affette frequentemente si riscontra amenorrea primaria o secondaria e lo sviluppo puberale è assente o minimo, a seconda del grado di perdita di peso e dell'età di comparsa della malattia. Il recupero del peso ideale può anche non consentire la regressione immediata del quadro clinico. Un aumento dell'attività fisica, anche senza perdita di peso, può portare a una diminuzione della frequenza delle mestruazioni e a un deficit di gonadotropine nel quadro dell'**amenorrea delle atlete**; quando viene interrotta l'attività fisica, può riprendere la funzione mestruale. Le malattie croniche o sistemiche (per esempio, fibrosi cistica, diabete mellito, malattia infiammatoria intestinale o patologie di tipo ematologico) possono indurre ritardo puberale o amenorrea da disfunzione ipotalamica. L'**ipotiroidismo** inibisce l'inizio della pubertà e ritarda i periodi mestruali. Al contrario, l'ipotiroidismo primitivo grave è causa di pubertà precoce.

### Ipogonadismo ipergonadotropo

L'ipogonadismo ipergonadotropo è caratterizzato da elevati livelli di gonadotropine e da bassi livelli di steroidi sessuali a causa di un'insufficienza gonadica primitiva. Questa condizione permanente è quasi sempre diagnosticata in seguito all'assenza di gonadarca e non è sospettata durante l'infanzia. Le gonadotropine non aumentano rispetto alla norma fino a poco prima o all'incirca al normale periodo della pubertà.

### Insufficienza ovarica

La sindrome di Turner o la sindrome da disgenesia gonadica è una causa comune di insufficienza ovarica e di bassa statura. Il cariotipo classico è 45,XO, ma sono possibili altre anomalie del cromosoma X o situazioni di mosaicismo. L'incidenza

della sindrome di Turner è di 1 caso ogni 2000-3000 nascite. Le manifestazioni cliniche della sindrome di Turner non sempre sono evidenziabili all'esame obiettivo o dalla storia clinica. La diagnosi deve essere considerata in ogni ragazza di bassa statura senza un'anamnesi significativa. Le pazienti con altri tipi di disgenesi gonadiche e affette da galattosemia, così come quelle che sono state trattate con radio o chemioterapia per le patologie tumorali, possono presentare insufficienza ovarica.

### Insufficienza testicolare

La sindrome di Klinefelter (disgenesia dei tubuli seminiferi) è la causa più comune di insufficienza testicolare. Il cariotipo è 47,XXY, ma sono possibili varianti con più cromosomi X. L'incidenza è di circa 1 su 500-1000 maschi. I livelli di testosterone possono essere vicini alla norma nel periodo iniziale della pubertà, dal momento che può essere conservata la funzione delle cellule di Leydig; tuttavia, di solito viene persa la funzione dei tubuli seminiferi, causando l'infertilità. In genere, i livelli di LH possono essere da normali a elevati, mentre quelli di FSH sono chiaramente elevati. L'età di inizio della pubertà in genere è normale, ma i cambiamenti dei caratteri sessuali secondari non progrediscono a causa dell'inadeguata funzione delle cellule di Leydig.

### Amenorrea primaria

Quando è stato accertato che non è presente sviluppo dei caratteri sessuali secondari dopo il normale limite superiore d'età per lo sviluppo puberale, si devono determinare i livelli sierici di gonadotropine, per stabilire se si tratta di un ipogonadismo ipo- o ipergonadotropo (si veda la Tab. 170-2). È difficile differenziare il ritardo costituzionale di crescita dall'ipogonadismo ipogonadotropo solo in base al dosaggio delle gonadotropine; i livelli di gonadotropine sono bassi in entrambe le condizioni. Talvolta è necessaria un'osservazione di mesi o anni prima che sia possibile confermare la diagnosi.

**Diagnosi differenziale.** L'assenza di mestruazioni in presenza di un normale sviluppo puberale può essere il risultato di variazioni fisiologiche. Le patologie che portano all'**ipogonadismo** comprendono l'ipopituitarismo congenito; i tumori come l'adenoma ipofisario, il germinoma, il glioma, il prolattinoma e il craniofaringioma; le malattie infiltrative; e le sindromi di Lawrence-Moon-Biedl, Prader-Willi e di Kallmann. Nelle femmine, lo stress, gli sport agonistici o un inadeguato apporto nutrizionale dovuto a una malattia cronica o sistemica o per disturbi alimentari possono portare a un estremo ritardo puberale o ad amenorrea sulla base di una disfunzione ipotalamica. Quando si verifica amenorrea primaria, si deve considerare la presenza di un difetto anatomico: la sindrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser da assenza congenita dell'utero si verifica in 1 neonata su 4000-5000. Anche un'ostruzione anatomica da imene imperforato o da setto vaginale si può presentare con uno sviluppo sessuale secondario normale e assenza di mestruazioni. Il quadro completo della sindrome da **insensibilità agli androgeni** prevede una normale femminilizzazione, assenza di peli pubici o ascellari e amenorrea primaria. In questa sindrome, tutte le strutture mülleriane, compresi le ovaie, l'utero, le tube di Fallopio e il terzo superiore della vagina, sono assenti; il cariotipo è 46,XY e i soggetti hanno testicoli intra-addominali. Una sindrome di Turner non

diagnosticata è un'altra causa comune di amenorrea, come conseguenza di una funzione ovarica anomala. Lo sviluppo sessuale secondario è assente o minimo.

**Trattamento.** Se si riscontra una condizione permanente, è indicata una terapia sostitutiva con steroidi sessuali. Alle femmine vengono somministrati una bassa dose di etinil estradiolo (5-10 µg) o estrogeni coniugati (cominciando con 0,3 mg al giorno, per aumentare a 0,625 o 0,9 dopo 6-12 mesi) a basse dosi giornaliere, sino a quando si verifica un primo sanguinamento, da considerarsi l'inizio del ciclo con una dose da somministrare nei 25 primi giorni del mese; dal giorno 20 al 25 del mese viene aggiunto un agente progestinico, come il medrossiprogesterone acetato (5 mg), per mimare il normale aumento degli ormoni gonadici e per indurre un normale ciclo mestruale. Ai maschi viene somministrato, per via intramuscolare, ogni 4 settimane il testosterone enantato o cipionato (50 mg al mese con un aumento progressivo a 100-200 mg). È anche possibile una somministrazione transdermica. Questo regime iniziale è adatto per i pazienti affetti da ipogonadismo iper- o ipogonadotropo e le dosi vengono gradualmente aumentate sino a raggiungere quelle per gli adulti. Non sono impiegati farmaci per via orale per timore di epatotossicità. I pazienti con apparente ritardo puberale costituzionale che hanno, per definizione, superato il limite superiore del normale periodo di inizio della pubertà possono essere sottoposti a un ciclo di 3 mesi di steroidi gonadici a basse dosi appropriati per il genere, per verificare la comparsa di pubertà spontanea. Questo ciclo di terapia può essere ripetuto una seconda volta senza causare progressione dell'età ossea. Tutti i pazienti affetti da un qualsiasi tipo di pubertà ritardata sono a rischio di presentare diminuita densità ossea; pertanto, è essenziale un adeguato apporto di calcio. I pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo potrebbero raggiungere lo stato di fertilità grazie a una terapia con gonadotropine o con GnRH in forma pulsatile somministrato secondo uno schema adeguato, con una pompa programmabile. Nei soggetti con sindrome di Turner, gli obiettivi terapeutici comprendono la stimolazione della crescita con integrazione di GH umano esogeno e l'induzione delle caratteristiche sessuali secondarie e delle mestruazioni con terapia sostitutiva di estrogeni ciclici a basso dosaggio, con progestinico aggiunto al termine di ogni ciclo. I pazienti con la sindrome di Turner hanno portato a termine gravidanze dopo fecondazione in vitro con ovulo da donatore e supporto endocrino.

## PRECOCITÀ SESSUALE

### Classificazione

La precocità sessuale (pubertà precoce) è definita classicamente come lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari che si manifesta prima dei 9 anni nei maschi e degli 8 anni nelle femmine (Tabb. 170-3 e 170-4). Il limite inferiore della normale pubertà può essere 7 anni nelle ragazze bianche e 6 anni nelle afroamericane. A oggi, l'età media in cui le ragazze mostrano lo sviluppo mammario di II grado di Tanner (telarca) è circa 10 anni per quelle di razza bianca e 9 anni per le afroamericane (intervallo di normalità 8-13 anni). L'età media in cui mostrano lo sviluppo dei peli pubici di II grado di Tanner è 9 anni per le ragazze di razza bianca e 10,5 per le afroamericane. Il menarca in genere si presenta tra i 12,2 e i 12,9 anni (intervallo 10-15 anni). La progressione della pubertà è il risultato

di due componenti: **gonadarca** (maturazione delle gonadi e secrezione degli steroidi sessuali, degli estrogeni nelle femmine e del testosterone nei maschi) e **adrenarca** (maturazione del surrene e secrezione degli steroidi sessuali di origine surrenalica, DHEA e androstenedione). Nelle ragazze, la normale sequenza di sviluppo prevede **telarca** (dovuto al gonadarca), seguito a breve distanza dal **pubarca** (dovuto all'adrenarca) e, infine, il **menarca**, 2-3 anni dopo. Nei maschi, il primo evento fisiologico è l'allargamento dei testicoli, seguito dalla comparsa dei peli pubici (diametro maggiore dei testicoli superiore a 2,5 cm e volume superiore a 4 mL).

La **pubertà precoce centrale**, che si manifesta con il gonadarca, origina dalla prematura attivazione dell'asse gonadotropo-ipofisario (GnRH-dipendente). La **pubertà precoce periferica**, gonadarca o adrenarca, non coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico (GnRH-indipendente).

### Pubertà precoce centrale (pubertà precoce costituzionale o familiare)

Nella **pubertà precoce centrale**, ogni aspetto endocrino e fisico dello sviluppo puberale è normale, ma si verifica troppo precocemente; ciò comprende l'alta statura, l'età ossea avanzata, gli steroidi sessuali aumentati e le secrezioni pulsatili di gonadotropina, nonché l'aumentata risposta dell'LH al GnRh. Il decorso clinico della pubertà precoce centrale può mostrare un andamento altalenante. La pubertà precoce benigna è la diagnosi presuntiva nei soggetti che iniziano la pubertà precocemente su una base **costituzionale** o **familiare**. Se non viene identificata una causa, la diagnosi è di pubertà precoce idiopatica, che viene riscontrata più spesso nelle femmine rispetto ai maschi. Le ragazze obese presentano adrenarca e talvolta anche il menarca prima delle ragazze di peso normale e l'elevata incidenza di sovrappeso e obesità nei Paesi sviluppati contribuisce ad anticipare l'ingresso nella pubertà. Se paragonati alle ragazze, i maschi con pubertà precoce hanno un'alta incidenza di patologia a carico dell'SNC, come tumori o amartomi, che sono in grado di determinare pubertà precoce. Quasi tutte le condizioni che interessano l'SNC, compresi idrocefalo, meningite, encefalite, cisti sovrassellari, traumi cranici, epilessia, ritardo mentale e terapia radiante, possono indurre la pubertà precoce.

In tutti i bambini con pubertà precoce deve essere preso in considerazione una malattia o un tumore dell'SNC prima di definire la condizione come idiopatica. Gli **amartomi** sono tumori benigni del *tuber cinereum*, con un caratteristico aspetto alla tomografia computerizzata (TC) o alla RM; raramente è necessario eseguire una biopsia. La massa di neuroni del GnRH secerne GnRH e determina la comparsa di pubertà precoce. Sebbene gli amartomi non siano da considerarsi neoplasie vere, la loro presenza può richiedere una procedura neurochirurgica, come uno shunt ventricoloperitoneale, quando determinano un aumento della pressione intracranica. La pubertà precoce che ne deriva risponde alla terapia con gli agonisti del GnRH e raramente vi è un'indicazione chirurgica.

Altre neoformazioni che possono determinare uno stato di pubertà precoce non sono di natura benigna. I **gliomi ottici** o **ipotalamici** (con o senza neurofibromatosi), gli astrocitomi e gli ependimomi possono causare pubertà precoce come conseguenza della distruzione delle aree dell'SNC che di norma inibiscono

**TABELLA 170-3 Classificazione della precocità sessuale****PUBERTÀ PRECOCE VERA O PRECOCITÀ ISOSESSUALE COMPLETA**

Pubertà idiopatica vera precoce  
 Tumori dell'SNC  
 Amartomi (generatore ectopico intermittente di GnRH)  
 Altri tumori  
 Altri disturbi dell'SNC  
 Pubertà precoce vera dopo ritardato trattamento di iperplasia surrenale virilizzante congenita

**PRECOCITÀ ISOSESSUALE INCOMPLETA (PRECOCITÀ SESSUALE GnRH-INDIPENDENTE)***Maschi*

Tumori secernenti la gonadotropina corionica (precocità sessuale hCG-dipendente)  
 Tumori dell'SNC (per esempio, germinoma, corioepitelioma, teratoma)  
 Tumori situati al di fuori dell'SNC (epatoblastoma)  
 Adenoma pituitario LH-secernente  
 Aumentata secrezione di androgeni dal surrene o dal testicolo  
 Iperplasia surrenalica congenita (deficit di 21-idrossilasi, deficit di 11-idrossilasi)  
 Neoplasia virilizzante congenita  
 Adenoma delle cellule di Leydig  
 Testotossicosi familiare (maturazione prematura indipendente dalle gonadotropine delle cellule di Leydig e germinali)

*Femmine*

Neoplasia ovarica o surrenale secernente estrogeni  
 Cisti ovariche

*Maschi e femmine*

Sindrome di McCune-Albright  
 Ipotiroidismo primario  
 Sindrome di Peutz-Jeghers  
 Precocità sessuale iatrogena

**VARIAZIONI DELLO SVILUPPO PUBERALE**

Telarca prematuro  
 Menarca prematuro  
 Adrenarca prematuro  
 Ginecomastia dell'adolescenza

**PRECOCITÀ CONTROSESSUALE***Maschi (femminilizzazione)*

Neoplasia surrenalica  
 Aumentata conversione extraghiandola in estrogeni degli steroidi circolanti

*Femmine (virilizzazione)*

(Iperplasia surrenalica congenita, deficit di  $450_{c21}$ , deficit di  $P-450_{c11}$ , deficit di  $3\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi)  
 Neoplasia surrenalica virilizzante  
 Neoplasia ovarica virilizzante (per esempio, arrenoblastoma)

GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante gonadotropine; hCG (Human Chorionic Gonadotropin), gonadotropina umana corionica; LH (Luteinizing Hormone), ormone luteinizzante; SNC, sistema nervoso centrale.

lo sviluppo puberale durante l'infanzia. Questi tumori possono richiedere trattamenti radioterapici, che contribuiscono a un significativo rischio di ipopituitarismo. La crescita è maggiore rispetto ai casi controllo dello stesso sesso, ma inferiore rispetto ai pazienti in terapia sostitutiva con GH con pubertà precoce. Il deficit di GH non è così evidente come nei soggetti con carenza di GH senza pubertà precoce. Con un trattamento con analoghi del GnRH la pubertà precoce viene controllata e la velocità di crescita si riduce a livelli vicini a quelli di un bambino con deficit di GH. Il GH è da considerarsi una terapia aggiuntiva.

**Pubertà precoce indipendente dal fattore rilasciante le gonadotropine**

La causa più comune di pubertà precoce indipendente da GnRH è la **sindrome di McCune Albright**, che ricorre più frequentemente nelle femmine rispetto ai maschi ed è caratterizzata da gonadarca precoce, una patologia a carico delle ossa con displasia fibrosa poliostotica e macchie cutanee iperpigmentate (chiazze caffè-latte). Il gonadarca precoce deriva da un'iperfunzione ovarica e talvolta dalla formazione di cisti, che può causare una secrezione episodica di estrogeni.

Questa patologia deriva da una mutazione somatica a carico dei geni codificanti proteine del complesso G protein (specificamente  $G_{s\alpha}$ , che causa un'attivazione costitutiva non regolata dell'adenilato ciclasi e del cAMP in assenza di stimolazione dell'ormone trofico) nelle cellule dell'ovaio, dell'osso e della cute; per la stessa ragione, altri organi endocrini possono mostrare segni di iperfunzionamento autonomo. Si può verificare ipertiroidismo, ipersurrenalismo o acromegalia. I **carcinomi surrenalici** in genere secernono androgeni surrenalici, come il DHEA; gli **adenomi surrenalici** possono causare uno stato di virilizzazione in un bambino come risultato della produzione di androgeni o uno stato di femminilizzazione in seguito alla produzione di estrogeni.

I maschi possono manifestare gonadarca precoce come conseguenza di una rara patologia denominata **precocità sessuale familiare GnRH-indipendente con prematura maturazione delle cellule di Leydig**. Questa condizione, con la maturazione delle cellule germinali causata da un difetto dominante X-linked, determina un'attivazione costituzionale dei recettori di LH, che porta a continue produzione e secrezione di testosterone in assenza di LH o hCG. Al di fuori dell'ipofisi, le gonadotropine possono essere prodotte da un tumore. I tumori secernenti hCG stimolano i recettori dell'LH e aumentano la secrezione di testosterone. Questi tumori si possono riscontrare in varie sedi, inclusi la ghiandola pineale (disgerminomi, che sono radiosensibili) o il fegato (epatoblastoma, che può portare alla morte entro pochi mesi dalla diagnosi).

Le cisti ovariche possono presentarsi una sola volta o essere ricorrenti. La presenza di valori elevati di estrogeni nel siero può simulare tumori ovarici. L'iperplasia surrenalica congenita è causa di virilizzazione nelle femmine e verrà trattata nei paragrafi successivi.

**Valutazione della precocità sessuale**

La prima tappa nella valutazione della precocità sessuale è determinare quali caratteristiche di una pubertà normale sono evidenti (si veda il Capitolo 63) e se sono presenti gli effetti degli

TABELLA 170-4 Diagnosi differenziale di precocità sessuale

Disturbo causativo	Concentrazione sierica delle gonadotropine	Risposta di LH a GnRH	Concentrazioni sieriche degli steroidi sessuali	Misura gonadica	Miscellanea
Pubertà precoce vera	Valori puberali	Puberale	Valori puberali di testosterone o estradiolo	Normale aumento di volume testicolare puberale o aumento di volume ovarico e uterino (all'ecografia)	RM dell'encefalo per escludere tumori dell'SNC o altre anomalie, scintigrafia ossea per la sindrome di McCune-Albright
Precocità sessuale incompleta (indipendente dalla gonadotropina ipofisaria)					
<i>Maschi</i>					
Tumore secernente gonadotropina corionica nei maschi	Elevata hCG (basso LH)	Prepuberale (soppresso)	Livelli puberali di aldosterone	Aumento uniforme del volume testicolare da lieve a moderato	L'epatomegalia suggerisce un epatoblastoma; RM cerebrale se si sospetta un tumore dell'SNC che produce gonadotropine
Tumori delle cellule di Leydig nei maschi	Soppressa	Soppressa	Testosterone molto alto	Aumento del volume testicolare irregolare e asimmetrico	
Tireotossicosi familiare	Soppressa	Soppresso	Valori puberali di testosterone	Testicoli asimmetrici e >2,5 cm, ma più piccoli di quanto atteso per lo sviluppo puberale; può verificarsi spermatogenesi	Familiare; probabilmente X-linked, tratto autosomico dominante
Adrenarca prematuro	Prepuberale	Prepuberale	Testosterone prepuberale; i valori di DHEAS sono appropriati per lo stadio 2 di peluria pubica	Testicoli prepuberali	Inizio in genere dopo i 6 anni; più frequente in bambini con danni cerebrali
<i>Femmine</i>					
Tumore delle cellule della granulosa (la presentazione può esser simile a quella con cisti follicolari)	Soppressa	Soppressa	Estradiolo molto alto	Aumento del volume ovarico all'esame obiettivo, RM, TC o ecografia	Tumore spesso palpabile all'esame obiettivo addominale
Cisti follicolare	Soppressa	Soppressa	Valori di estradiolo da prepuberali a molto elevati	Aumento del volume ovarico all'esame obiettivo, RM, TC o ecografia	Episodi singoli o recidivanti; escludere la sindrome di McCune-Albright (per esempio, predisporre un monitoraggio dell'apparato scheletrico e osservare la cute)
Tumore surrenalico femminilizzante	Soppressa	Soppressa	Elevati valori di estradiolo e di DHEAS	Ovaie prepuberali	Massa surrenalica unilaterale

**TABELLA 170-4 Diagnosi differenziale di precocità sessuale (seguito)**

Disturbo causativo	Concentrazione sierica delle gonadotropine	Risposta di LH a GnRH	Concentrazioni sieriche degli steroidi sessuali	Misura gonadica	Miscellanea
Telarca prematuro	Prepuberale	Prepuberale	Livelli di estradiolo prepuberale o della fase iniziale della pubertà	Ovaie prepuberali	Esordio di solito prima dei 3 anni d'età
Adrenarca prematuro	Prepuberale	Prepuberale	Estradiolo puberale; valori di DHEAS appropriati per la peluria pubica dello stadio II di Tanner	Ovaie prepuberali	Esordio di solito dopo i 6 anni di età; più frequente nei bambini con danno cerebrale

DHEAS, deidroepiandrosterone solfato; GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante le gonadotropine; hCG (Human Chorionic Gonadotropin), gonadotropina corionica umana; LH (Luteinizing Hormone), ormone luteinizzante; RM, risonanza magnetica; SNC, sistema nervoso centrale; TC, tomografia computerizzata.

Modificata da: Grumbach MM, Styne DM: Puberty. In Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.

estrogeni, degli androgeni o di entrambi (si veda la Tab. 170-4). Nelle femmine, l'effetto degli androgeni si manifesta in forma di caratteristico odore adulto, comparsa di peli pubici e ascellari e oleosità della cute del viso e acne, mentre gli effetti degli estrogeni si evidenziano con lo sviluppo del seno, l'aumento di dimensioni dell'utero ed eventualmente menarca. Nei ragazzi, l'effetto degli androgeni si manifesta in forma di odore caratteristico dell'adulto, comparsa di peli pubici e ascellari e oleosità della cute del viso e acne; è importante anche verificare se i testicoli sono aumentati più di 2,5 cm in lunghezza, cosa che implica gonadarca. Se i testicoli non sono aumentati, ma la virilizzazione progredisce, la fonte degli androgeni potrebbero essere le ghiandole surrenaliche o di origine esogena. Se i testicoli sono di poco aumentati, ma in maniera non coerente con lo stadio dello sviluppo puberale, dev'essere considerata una produzione ectopica di hCG o la forma familiare di prematura maturazione delle cellule di Leydig. L'aumento di volume testicolare durante la pubertà è dovuto prevalentemente alla maturazione dei tubuli seminiferi. Se si verifica un aumento solo delle cellule di Leydig, come nelle condizioni indicate, i testicoli producono una considerevole quantità di testosterone, ma mostrano solo un minimo aumento di volume.

L'analisi di laboratorio comprende la determinazione degli steroidi sessuali (testosterone, estradiolo, o DHEA-S o androstenedione) e le concentrazioni basali di gonadotropine. La peculiarità della secrezione delle gonadotropine è rappresentata da bassi valori secretori durante la seconda infanzia e da una secrezione intermittente nell'adolescenza e nell'età adulta. Se i valori basali delle gonadotropine sono elevati all'interno del normale ambito puberale, è probabile che si tratti di una pubertà precoce di origine centrale. Tuttavia, se le gonadotropine basali sono basse, non è possibile concludere se la pubertà precoce sia GnRH-dipendente o GnRH-indipendente. Questa distinzione spesso richiede l'accertamento della sensibilità delle gonadotropine in risposta alla stimolazione con GnRH. Una risposta al GnRH prepuberale è a predominanza di FSH, mentre

una risposta puberale è a predominanza di LH. È anche utile la determinazione degli ormoni tiroidei, in quanto l'ipotiroidismo primitivo può causare pubertà precoce incompleta. Se vi è il sospetto di un'anomalia a carico dell'SNC o di un tumore (cerebrale, epatico, surrenalico, ovarico o testicolare), è indicata una RM mirata. La diagnosi di pubertà precoce di origine centrale richiede l'esecuzione di una RM dell'SNC.

### Trattamento

Per la pubertà precoce centrale, il trattamento di scelta consiste nell'utilizzo di analoghi superattivi ad azione prolungata, poiché sopprimono la secrezione di gonadotropine attraverso la sottoregolazione dei recettori del GnRH a livello ipofisario (Tab. 170-5). Dopo un breve aumento (2-3 giorni) della secrezione delle gonadotropine e, raramente, una breve interruzione del ciclo mestruale nelle ragazze, i valori di gonadotropine diminuiscono e la secrezione gonadica ritorna allo stato prepuberale. In un paziente con pubertà precoce, il precoce sviluppo sessuale e il significativo aumento dell'altezza richiedono un supporto psicologico o anche un counseling per i pazienti e per le famiglie. I maschi con prematura maturazione delle cellule germinali e di Leydig GnRH-indipendente non rispondono agli analoghi del GnRH, ma richiedono trattamento con un inibitore della sintesi di testosterone (per esempio, chetoconazolo), un antiandrogeno (per esempio spironolattone) o un inibitore dell'aromatasi (per esempio, testolattone o letrozolo). Per i pazienti con pubertà precoce originata da un tumore ormono-secrente è indicata, quando possibile, la rimozione chirurgica. La pubertà precoce della sindrome di McCune-Albright è GnRH-indipendente e non è responsiva alla terapia con analogo del GnRH. La terapia consiste in testolattone e antiandrogeni o antiestrogeni, come il tamoxifene. Nelle condizioni appena descritte, dopo una favorevole risposta terapeutica iniziale si può osservare lo sviluppo di una pubertà precoce centrale; in questo caso, la somministrazione di agonista del GnRH risulta una terapia efficace.

TABELLA 170-5 Terapia farmacologica della precocità sessuale

Disturbo	Trattamento	Azione e razionale
Pubertà precoce vera o centrale GnRH-dipendente	GnRH agonisti	Desensibilizzazione delle gonadotropine, blocca l'azione del GnRH endogeno
Precocità sessuale incompleta GnRH-indipendente		
<i>Ragazze</i>		
Cisti ovariche autonome	Medrossiprogesterone acetato	Inibizione della steroidogenesi ovarica; regressione della cisti (inibizione del rilascio di FSH)
Sindrome di McCune-Albright	Medrossiprogesterone acetato*	Inibizione della steroidogenesi ovarica; regressione della cisti (inibizione del rilascio di FSH)
	Testolattone* o fadrozolo di origine ovarica	Inibizione della aromatasi P-450; blocca la sintesi di estrogeni
<i>Ragazzi</i>		
Testotossicosi familiare	Ketoconazolo*	Inibizione di P-450 <sub>c17</sub> (principalmente l'attività della 17,20-liasi)
	Spironolattone* o flutamide e testolattone o fadrozolo	Inibizione antiandrogena dell'aromatasi; blocca la sintesi di estrogeni
	Medrossiprogesterone acetato*	Inibizione della steroidogenesi testicolare

\*Se si sviluppa pubertà precoce vera, può essere aggiunto un GnRH agonista.

FSH (Follicle-Stimulating Hormone), ormone follicolo stimolante; GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante le gonadotropine.

Modificata da: Grumbach MM, Kaplan SL: Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity. *Acta Paediatr Jpn* 30(Suppl):155, 1988.

## VARIAZIONI NELLO SVILUPPO PUBERALE

### Telarca prematuro isolato (sviluppo prematuro del seno)

Il **telarca prematuro** benigno è la comparsa isolata di tessuto mammario mono o bilaterale nelle femmine, in genere tra i 6 mesi e i 3 anni d'età. Non ci sono altri segni di pubertà e nessuna evidenza di effetti da eccesso di estrogeni (sanguinamento vaginale, ispessimento delle secrezioni vaginali, aumento della velocità di crescita o accelerazione dell'età ossea). Deve essere esclusa l'assunzione o l'applicazione cutanea di composti contenenti estrogeni. In genere non sono necessarie analisi di laboratorio, ma un'ultrasonografia pelvica può essere indicata per escludere una patologia ovarica. Le femmine affette da questa condizione devono essere rivalutate a intervalli di 6-12 mesi, per assicurarsi che il sospetto telarca prematuro non rappresenti il primo segno di una pubertà precoce. La prognosi è eccellente; quando non si osserva evoluzione, non è necessario alcun trattamento, se non rassicurare il paziente. In una paziente con telarca prematuro non vi è indicazione a una biopsia del tessuto mammario.

### Ginecomastia

Nei maschi, la presenza di tessuto mammario è chiamata *ginecomastia* e si può presentare in grado variabile nel 45-75% dei normali ragazzi prepuberi (si veda il Capitolo 63). Gli androgeni di norma sono convertiti in estrogeni dal processo di aromatizzazione; nella parte iniziale della pubertà sono prodotte solo piccole quantità di androgeni e, a questo stadio, l'effetto degli estrogeni può superare quello degli androgeni. In una fase più tarda dello sviluppo puberale, la produzione di androgeni è così abbondante che gli effetti degli estrogeni prodotti dall'aro-

matizzazione sono scarsi. La ginecomastia può anche suggerire la diagnosi di una sindrome di Klinefelter con il progredire della pubertà. La ginecomastia prepuberale indica una fonte insolita di estrogeni di origine esogena (è possibile l'assunzione per via orale e cutanea mediante il consumo di cibi contaminati o con pomate) o di origine endogena (da una funzione anomala del surrene o dell'ovaio o da un aumento dell'aromatizzazione periferica).

### Adenarca prematuro isolato (pubarca)

La comparsa isolata di peli pubici prima dei 6-7 anni nelle femmine o prima dei 9 anni nei maschi è denominata **pubarca prematuro**, in genere successivo ad adenarca, ed è una condizione relativamente comune. Se la presenza di peli pubici è associata ad altre manifestazioni di virilizzazione (aumento del pene o del clitoride o età ossea avanzata) o altri segni (acne, crescita rapida o cambiamenti della voce), è indicata un'indagine accurata per identificare una causa patologica di virilizzazione e per escludere un evento potenzialmente fatale, come un carcinoma surrenalico. Nei soggetti con importante virilizzazione sono indicati i dosaggi del testosterone nel siero, 17-idrossiprogesterone (17-OHP) e del DHEA basale e dopo stimolazione con ACTH, per indagare la presenza di un'iperplasia surrenalica congenita (**CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia**). Indagini ultrasonografiche possono rivelare una ghiandola surrenale iperplastica o un tumore virilizzante ovarico o surrenalico. La maggior parte dei pazienti con peluria pubica isolata non ha una progressiva virilizzazione e presenta semplicemente un adenarca prematuro (*pubarca*), che deriva dalla prematura attivazione della secrezione surrenalica di DHEA. La maturazione scheletrica, come mostrato dall'età ossea, può essere moderatamente aumentata, ma le concentrazioni

di testosterone sono normali. I livelli di DHEA in genere sono alti per l'età prepuberale, ma coerenti con gli stadi II e III di Tanner (categoria della maturità sessuale).

## CAPITOLO 171

# Patologie della tiroide

### FISIOLOGIA E SVILUPPO DELLA TIROIDE

L'ormone rilasciante la tireotropina (TRH, Thyrotropin-Releasing Hormone), un tripeptide sintetizzato nell'ipotalamo, induce il rilascio dell'ormone tireotropo (TSH, Thyroid-Stimulating Hormone) da parte dell'ipofisi. Il TSH di origine ipofisaria è una glicoproteina che stimola la sintesi e il rilascio degli ormoni tiroidei dalla tiroide. La funzione di quest'ultima si sviluppa in tre stadi.

1. L'embriogenesi inizia a livello del pavimento della cavità orale. Verso la fine del primo trimestre la ghiandola discende nella sua posizione definitiva, nella parte anteriore alla base del collo. Le tiroidi che non raggiungono la normale sede sono ectopiche, ma possono mantenere la funzione; tuttavia, verso l'inizio o la metà della seconda infanzia le ghiandole possono non essere più in grado di sostenere la piena secrezione tiroidea (una posizione linguale o sottolinguale o anche del tessuto rinvenuto in una cisti del dotto tireoglossale può essere l'unica ghiandola tiroidea funzionante).
2. L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide inizia a funzionare nel secondo trimestre.
3. Il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei matura nel terzo trimestre.

La tiroxina ( $T_4$ ), la triiodotironina ( $T_3$ ) e il TSH non attraversano la placenta in quantità significative. Le concentrazioni nel sangue fetale riflettono principalmente la secrezione e il metabolismo del feto. Gli anticorpi tiroidei materni, gli ioduri (compresi quelli radioattivi) e i farmaci somministrati alla madre per il trattamento dell'ipotiroidismo (per esempio, propitioracile, metimazolo) attraversano la placenta e agiscono sulla funzione tiroidea del feto. Un bambino nato prematuro o con scarsa crescita intrauterina può presentare un'interruzione del normale processo di maturazione e i test standard possono rivelare una condizione di ipotiroidismo.

La tiroide (1) concentra lo iodio e (2) lo lega alle molecole di tirosina per produrre la monoiodotirosina o la diiodotirosina, con successivo (3) accoppiamento della due tirosine,  $T_3$  o  $T_4$ . La parte maggiore di  $T_3$  circolante (circa i due terzi) origina dalla deiodinazione periferica di  $T_4$  a  $T_3$ , ma una certa quantità è prodotta dalla stessa ghiandola tiroide. Nella malattia di Graves, una larga frazione origina dalla ghiandola tiroide. La conversione di  $T_4$  a  $T_3$  richiede la rimozione di uno ione iodio dall'anello più esterno della tirosina; rimuovendo uno ione iodio dall'anello più interno si ottiene la  $T_3$  invertita, che ha un modesto effetto biologico. La conversione preferenziale da  $T_4$  in  $T_3$  invertita piuttosto che in  $T_3$  si verifica in utero e in tutte le

forme di patologia grave, compresi la sindrome da distress respiratorio, la febbre, l'anoressia, la cachessia e il digiuno. La conversione di  $T_4$  in  $T_3$  aumenta immediatamente dopo la nascita e durante il corso della vita.  $T_4$  e  $T_3$  sono legate tramite legami non covalenti a una specifica proteina trasportatrice nel siero, la **globulina legante  $T_4$**  e, in misura minore, all'albumina. Solo modeste frazioni di  $T_4$  e  $T_3$  (<0,02%) non sono legate; la  $T_4$  libera (quando viene convertita in  $T_3$ ) e la  $T_3$  libera sono biologicamente attive. Quest'ultima esercita alcuni effetti metabolici e un feedback negativo sul rilascio di TSH (Fig. 171-1).

Il TSH nel siero aumenta appena dopo la nascita, ma ben presto si riduce a valori inferiori considerati normali in epoca successiva. La secrezione di  $T_4$  aumenta dopo la nascita, in parte come conseguenza del picco di TSH e in parte per la maturazione del metabolismo della tiroide. Le concentrazioni sieriche dell'ormone tiroideo diminuiscono, ma solo lentamente raggiungono valori che si riscontrano di solito negli adulti. È importante far riferimento a dati appropriati per l'età per interpretare in modo corretto i test di funzionalità tiroidea, per fare diagnosi di iper- o ipotiroidismo o per adeguare la terapia. Il dosaggio della  $T_4$  libera è il test di scelta, perché elimina l'effetto della variabilità del legame alle proteine, che può essere considerevole.

La Tabella 171-1 riassume i risultati dei test di laboratorio in vari tipi di patologie tiroidee. In circostanze normali, le concentrazioni plasmatiche di TSH al di sopra del limite di normalità indicano un ipotiroidismo primario, mentre concentrazioni al di sotto della norma più spesso indicano la presenza di ipertiroidismo. Sebbene la scintigrafia tiroidea raramente sia indicata nella valutazione delle malattie pediatriche a carico della tiroide, questa metodica consente di diagnosticare l'agenesia della ghiandola, la presenza di tessuto tiroideo ectopico e di noduli "caldi" iperfunzionanti o di noduli "freddi" non funzionanti. Una scintigrafia tiroidea eseguita con isotopo radioattivo ( $^{123}\text{I}$ ) a breve emivita consente di evidenziare le dimensioni, la forma e la posizione della tiroide e la capacità di concentrare lo iodio. Il riscontro di un nodulo solitario può essere indicativo di una patologia neoplastica, in particolar modo se solido e non funzionante. Un'indagine ultrasonografica può determinare se il nodulo è cistico o solido. In quest'ultimo caso, una scintigrafia con  $\text{I}^{123}$  ne indica la capacità funzionale. Le biopsie escissionali in genere vengono effettuate sui noduli solitari. Le scintigrafie raramente sono indicate nella diagnosi di tiroidite di Hashimoto o di tireotossicosi.

### DISTURBI DELLA TIROIDE

#### Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo viene diagnosticato sulla base del riscontro di una diminuzione di  $T_4$  nel siero e può derivare da patologie a carico della tiroide (ipotiroidismo primitivo), anomalie dell'ipofisi (secondario) o a carico dell'ipotalamo (terziario). L'ipotiroidismo può essere congenito o acquisito e può essere associato al gozzo (Tab. 171-2).

#### Ipotiroidismo congenito

L'ipotiroidismo congenito è riscontrabile in circa 1 nato vivo su 4000 ed è causato molto più frequentemente dalla disgenesia e da patologie dell'embriogenesi (agenesia, aplasia, ectopia)

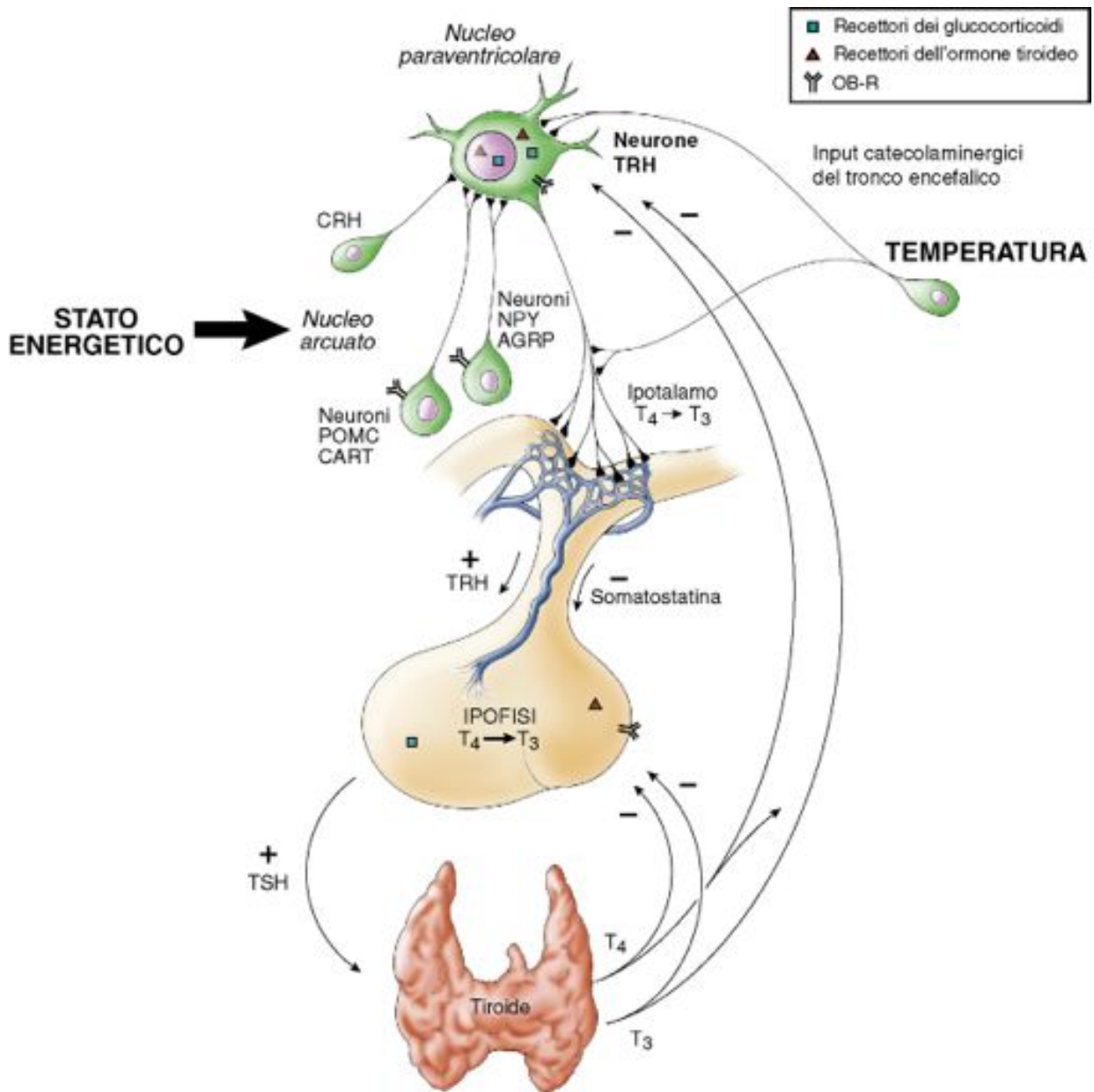


FIGURA 171-1

**Interrelazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.** L'ormone stimolante la tiroide (TSH, Thyroid-Stimulating Hormone) dall'ipofisi stimola la secrezione di tiroxina (T<sub>4</sub>) e di triiodotironina (T<sub>3</sub>) dalla ghiandola tiroide. Questi agiscono a livello della ghiandola pituitaria per controllare la secrezione di TSH tramite un meccanismo di feedback negativo. Inoltre, T<sub>4</sub> è metabolizzata in T<sub>3</sub> attiva da una monoionidasi all'interno dell'ipofisi. La secrezione di TSH è stimolata dall'ormone rilasciante la tireotropina (TRH, Thyrotropin-Releasing Hormone) di origine ipotalamica e inibito dalla somatostatina. L'ormone tiroideo agisce a livello ipotalamico per stimolare la secrezione della somatostatina (questa funge da segnale negativo per la secrezione ipofisaria di TSH). CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la corticotropina; OB-R, recettore per la leptina. (Da Melmed S, Polonsky K, Kronenberg H, Larsen R [eds]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2003, p 101.)

che da patologie della disormonogenesi (per esempio, difetti enzimatici). Il tessuto tiroideo in genere non è palpabile in queste condizioni sporadiche non associate a gozzo. In circa 1 nato vivo su 30.000 si verifica disormonogenesi, disturbi del metabolismo intratiroideo o ipotiroidismo congenito con gozzo. Il gozzo riflette un errore congenito del metabolismo nella via dell'incorporazione dello iodio o nella biosintesi ormonale oppure riflette il passaggio transplacentare di farmaci

antitiroidei somministrati alla madre. La concentrazione di T<sub>4</sub> libera è bassa e il livello di TSH è elevato. In tutti gli Stati Uniti si realizzano programmi di screening neonatali di routine per dosare i valori di TSH da prelievo di sangue di cordone ombelicale o dal tallone. Per ogni bambino positivo al **test di screening** si deve effettuare immediatamente un prelievo di controllo. Bassi livelli di T<sub>4</sub> e bassi valori di TSH confermano tale riscontro.

**TABELLA 171-1 Risultati dei test di laboratorio in vari tipi di anomalie della funzione tiroidea in età pediatrica\***

Anomalie	Siero		TSH nel siero	TBG nel siero
	T <sub>4</sub> totale	T <sub>4</sub> libera		
Ipotiroidismo primario	↓	↓	↑	N
Ipotiroidismo terziario ipotalamico (TRH)	↓	↓	↓	N
Ipotiroidismo secondario ipofisario (TSH)	↓	↓	↓	N
Deficit di TBG	↓	N	N	↓
Eccesso di TBG	↑	N	N	↑

\*Il TSH può essere leggermente elevato.

N, normale; ↓, diminuito; ↑, aumentato; T<sub>4</sub>, tiroxina; TBG (Thyroxine-Binding Globulin), globulina legante la tiroxina; TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina; TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), ormone stimolante la tiroide.

L'ipotiroidismo secondario o terziario è una condizione rara, che si verifica in 1 nato vivo su 100.000; la T<sub>4</sub> libera può essere normale o bassa. Quando si riscontra un ipotiroidismo secondario o terziario, sono indicati l'accertamento degli altri ormoni ipofisari e l'analisi della conformazione anatomica dell'asse ipotalamo-ipofisario con risonanza magnetica (RM).

Sebbene non sia una condizione di ipotiroidismo, il **deficit congenito di globulina legante la T<sub>4</sub>** si verifica in 1 nato vivo su 10.000 ed è associato a una bassa concentrazione di T<sub>4</sub> totale nel siero, a normali TSH e T<sub>4</sub> libera sierica e a uno stato eutiroidico. Questa entità non richiede un trattamento con ormone tiroideo, dal momento che si tratta unicamente di un'anomalia della proteina di legame. Di solito è una condizione dominante X-linked.

Le **manifestazioni cliniche** dell'ipotiroidismo congenito nell'immediato periodo neonatale in genere sono sfumate, ma divengono più evidenti nelle settimane o nei mesi dopo la nascita. A quel punto, è troppo tardi per impedire che vi sia un danno allo sviluppo cognitivo del bambino. Lo screening neonatale è fondamentale per consentire una diagnosi precoce e iniziare una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei entro 1 mese dalla nascita. I rilievi suggestivi in epoca postnatale comprendono una durata di gestazione superiore alle 42 settimane, peso alla nascita superiore a 4 kg, ipotermia, acrocianosi, disagio respiratorio, maggior ampiezza della fontanella superiore, distensione addominale, letargia, difficoltà ad alimentarsi, ittero oltre 3 giorni dalla nascita, edema, ernia ombelicale, cute marmorizzata, stipsi, macroglossia, cute secca e pianto rauco. Gli ormoni tiroidei sono essenziali per la maturazione e la differenziazione di tessuti quali l'osso (l'età ossea è spesso ritardata alla nascita a causa dell'ipotiroidismo intrauterino) e il tessuto cerebrale (la maggior

**TABELLA 171-2 Cause di ipotiroidismo in infanzia e in età pediatrica**

Gruppo d'età	Manifestazione	Causa
Neonato	Assenza di gozzo	Disgenesia della tiroide o sede ectopica Esposizione allo iodio Deficit di TSH Deficit di TRH
	Gozzo	Difetto congenito nella sintesi o nell'effetto dell'ormone* Ingestione gozzigena materna, compresi propiltiouracile, metimazolo, ioduri Deficit grave di iodio (endemica)
Bambino	Assenza di gozzo	Disgenesia della tiroide Cistinosi Insufficienza ipotalamico-ipofisaria Chirurgica dopo tireotossicosi o altro intervento chirurgico a carico della tiroide
	Gozzo	Tiroidite di Hashimoto: tiroidite linfocitica cronica Difetto congenito nella sintesi o nell'effetto dell'ormone Farmaci gozzigeni Malattie infiltrative (sarcoidosi, linfomi)

\*Ridotto trasporto dello iodio, insufficiente iodinazione della tireoglobulina, insufficiente iodotirosina dealogenasi, o insufficiente tireoglobulina o il suo legame con la iodotirosina.

TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), ormone rilasciante la tireotropina; TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), ormone stimolante la tiroide.

parte della maturazione cerebrale tiroideo-dipendente avviene 2-3 anni dopo la nascita) (Tab. 171-3).

La prognosi per uno sviluppo intellettuale normale è eccellente quando il **trattamento** viene iniziato entro 1 mese o meno dopo la nascita; i programmi di screening in genere consentono di iniziare la terapia entro 1-2 settimane di vita. Se la terapia viene iniziata dopo i 6 mesi, quando i segni di grave ipotiroidismo sono ormai presenti, è molto probabile che la funzione intellettuale risulti gravemente compromessa. Dopo il trattamento sostitutivo la crescita migliora anche nei casi diagnosticati tardivamente. La dose di T<sub>4</sub> cambia a seconda dell'età; per un neonato si impiegano 10-15 μg/kg, mentre in età pediatrica le dosi sono di circa 3 μg/kg. Nell'ipotiroidismo neonatale, l'obiettivo è di portare rapidamente i livelli sierici di T<sub>4</sub> libera a valori compresi nella metà superiore

**TABELLA 171-3 Sintomi e segni di ipotiroidismo**

ECTODERMICI
Scarsa crescita
Dismorfismi facciali: labbra sottili, lingua ampia, ponte nasale depresso, edema periorbitale
Cute secca e squamosa
Capelli radi e fragili
Diminuita sudorazione
Carotenemia
Vitiligine
CIRCOLATORI
Bradycardia sinusale/arresto cardiaco
Estremità fredde
Intolleranza al freddo
Pallore
Alterazioni all'ECG: basso voltaggio del complesso QRS
NEUROMUSCOLARI
Debolezza muscolare
Ipotonia: stitichezza, addome globoso
Ernia ombelicale
Coma mixedema (narcosi da biossido di carbonio, ipotermia)
Pseudoipertrofia muscolare
Mialgia
Letargia fisica e mentale
Ritardo di sviluppo
Ritardo nel rilassamento dei riflessi
Parestesie (intrappolamento dei nervi: sindrome del tunnel carpale)
Atassia cerebellare
SCHELETRICI
Età ossea ritardata
Disgenesia epifisaria, aumento del rapporto supero-inferiore
METABOLICI
Mixedema
Versamenti sierosi (pleurici, pericardici, ascite)
Voce roca (pianto)
Aumento ponderale
Irregolarità mestruale
Artralgia
CK elevate
Macroцитosi (anemia)
Ipercolesterolemia
Iperprolattinemia
Pubertà precoce nei casi gravi

CK (Creatine Kinase), creatin chinasi; ECG, elettrocardiogramma.

dell'ambito di normalità. Non in tutti i casi si assiste alla soppressione del TSH e non è sempre necessario raggiungerla, perché potrebbe comportare un'eccessiva somministrazione di T<sub>4</sub>.

### Ipotiroidismo acquisito

L'etiologia dell'ipotiroidismo acquisito è illustrata nella Tabella 171-2. Le **manifestazioni cliniche** possono essere sfumate. Si deve sospettare un ipotiroidismo in ogni bambino che presenta

una diminuzione della velocità di crescita, in particolar modo se non associata a perdita di peso (si veda la Tab. 171-3). Negli Stati Uniti, la causa più comune di ipotiroidismo acquisito nei bambini più grandi è la tiroidite linfocitaria autoimmune (**tiroidite di Hashimoto**). In molte aree geografiche il deficit di iodio è la causa del gozzo endemico (**cretinismo endemico**). L'insufficienza della ghiandola tiroide può essere sospettata in presenza di aumento di TSH prima che diminuiscano i livelli di T<sub>4</sub>. Contrariamente all'ipotiroidismo congenito non trattato, l'ipotiroidismo acquisito non è causa di un ritardo permanente di sviluppo.

**Tiroidite di Hashimoto.** Conosciuta anche come *tiroidite linfocitaria* o autoimmune, la tiroidite di Hashimoto è una comune causa di gozzo e di patologia acquisita della tiroide nei bambini più grandi e negli adolescenti. Una storia familiare di patologia tiroidea è presente nel 25-35% dei pazienti. L'etiologia è un processo autoimmune a carico della ghiandola tiroide, con infiltrazione linfocitaria e formazione di follicoli linfoidi e di un centro germinativo che precede la fibrosi e l'atrofia.

Le **manifestazioni cliniche** comprendono un gozzo fisso, duro, eutiroideo, ipotiroideo o, raramente, ipertiroideo diffuso (hashitossicosi), con sensazione di corpo estraneo alla deglutizione; un esordio insidioso dopo i 6 anni d'età (l'incidenza ha un picco nell'adolescenza, con una predominanza nel sesso femminile); e talvolta un linfonodo satellite delle dimensioni di un pisello nei pressi dell'istmo tiroideo. Le malattie autoimmuni associate comprendono il diabete mellito di tipo I (DM1), l'insufficienza surrenalica (sindrome di Schmidt) e l'ipoparatiroidismo. La **sindrome autoimmune polighiandolare di tipo I** consiste in ipoparatiroidismo, malattia di Addison, candidiasi mucocutanea e spesso ipotiroidismo. La **sindrome autoimmune polighiandolare di tipo II** consiste in malattia di Addison, DM1 e spesso ipotiroidismo autoimmune. La trisomia 21 e la sindrome di Turner predispongono allo sviluppo di tiroidite autoimmune.

La **diagnosi** può essere confermata dal dosaggio di anticorpi antiperossidasi tiroidea del siero (precedentemente microsomiali) e anticorpi antitireoglobulina. Nella tiroidite di Hashimoto non sono indicate né la biopsia né la scintigrafia, anche se quest'ultima, eseguita con ridotta captazione, consente di differenziare la hashitossicosi dal morbo di Graves.

Per l'ipotiroidismo nella tiroidite di Hashimoto è indicato il **trattamento** con ormone tiroideo in dose sufficiente a normalizzare il TSH e la T<sub>4</sub> libera. I pazienti senza manifestazioni di ipotiroidismo richiedono test periodici di funzionalità tiroidea (TSH e T<sub>4</sub> nel siero) ogni 6-12 mesi, per diagnosticare l'eventuale sviluppo tardivo di ipotiroidismo. Il gozzo con TSH normale non è un'indicazione al trattamento.

### Ipertiroidismo

#### Malattia di Graves

La maggior parte dei bambini con ipertiroidismo è affetta dalla malattia di Graves, condizione caratterizzata dal funzionamento autonomo delle tiroide causato da autoanticorpi che agiscono come immunoglobuline stimolanti la tiroide (TSI, Thyroid Stimulating Immunoglobulins). I conseguenti eccesso di sintesi, rilascio e metabolismo periferico degli ormoni tiroidei determinano le manifestazioni cliniche. La tiroidite di Hashimoto e la tireotossicosi rappresentano un continuum nell'ambito delle malattie autoimmunitarie; si riscontra una

sovrapposizione dei parametri immunologici. Nella tireotossicosi possono essere presenti anticorpi antimicrosomiali e antitireoglobulina, anche se i valori sono in genere inferiori rispetto alla tiroidite di Hashimoto. Titolazioni eccezionalmente alte di anticorpi possono essere indicative della fase tireotossica della tiroidite, con successiva evoluzione verso un ipotiroidismo permanente. Nel morbo di Graves, i livelli di  $T_3$ , di  $T_4$  o di entrambe sono elevati, mentre il TSH è soppresso. Le cause rare di ipotiroidismo comprendono la sindrome di McCune Albright, le neoplasie tiroidee, l'ipersecrezione di TSH, la tiroidite subacuta e l'ingestione di iodio o di ormoni tiroidei.

**Manifestazioni cliniche.** La malattia di Graves si manifesta con ipertiroidismo (Tab. 171-4) ed è circa 5 volte più comune nelle femmine che nei maschi, con un picco d'incidenza nell'adolescenza. Le manifestazioni iniziali comprendono frequenti cambiamenti di personalità, umore instabile e basso rendimento scolastico. Il tremore, l'ansia, l'incapacità di concentrarsi e la perdita di peso possono essere insidiosi e confusi con un disturbo psicologico, sino a quando i test di funzionalità tiroidea rivelano elevati livelli sierici di  $T_4$  libera. I livelli sierici di  $T_4$  possono essere quasi normali, mentre la  $T_3$  risulta selettivamente elevata ( $T_3$  tossicosi, una patologia rara). In genere è presente un gozzo fisso, omogeneo. Molti pazienti lamentano una sensazione di pienezza al collo e, nei più grandi, un cambiamento nella taglia del collo delle camicie. L'aumento di volume della tiroide è meglio visibile solo quando il collo è moderatamente disteso e con l'esaminatore in posizione laterale rispetto al paziente; la palpazione della ghiandola è effettuata al meglio con le mani dell'esaminatore poste attorno al collo da una posizione posteriore. Il paziente deglutisce in modo che l'esaminatore possa valutare ed esaminare la dimensione, la consistenza, la nodularità e la mobilità della ghiandola. L'esaminatore dovrebbe osservare il paziente quando deglutisce per apprezzare ogni evidente aumento di volume o asimmetria dei lobi tiroidei. Viene valutato lo spessore e vengono misurate verticalmente e lateralmente le dimensioni di ogni lobo. L'auscultazione può rivelare in corrispondenza della ghiandola un rumore (soffio), che deve essere differenziato da un soffio carotideo.

**Trattamento.** Sono disponibili tre trattamenti alternativi: farmacologico, chirurgico e con iodio radioattivo.

**Farmaci.** La terapia medica per bloccare la sintesi di ormoni tiroidei consiste nella somministrazione di propiltiouracile (5-7 mg/kg/24 ore per via orale in dosi suddivise ogni 8 ore) o metimazolo (0,5-0,7 mg/kg/24 ore per via orale in dosi suddivise ogni 8 ore). Entrambi i farmaci sono ugualmente efficaci; il metimazolo può essere più facile da gestire e dosare. Il propranololo viene iniziato se i sintomi sono gravi (2-3 mg/kg/24 ore per via orale), per ottenere il controllo delle manifestazioni cardiache, e viene ridotto non appena si rendono evidenti gli effetti del propiltiouracile o del metimazolo. In genere si prosegue con il propiltiouracile per 1-2 anni, poiché la quota di remissione è di circa il 25% all'anno. Il ciclo di 2 anni può essere ripetuto nei pazienti che seguono costantemente il regime di trattamento. Il propiltiouracile dovrebbe sopprimere la funzione tiroidea e riportarla a una normale funzione, senza la necessità di aggiungere una supplementazione di ormone tiroideo per normalizzare la  $T_4$  libera. Le complicazioni del propiltiouracile sono una sindrome simile al lupus, rash, granulocitopenia

**TABELLA 171-4 Manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo**

Cambiamento associato	Segno/sintomo
Aumentati effetti delle catecolamine	Nervosismo
	Palpitazioni
	Tachicardia
	Aritmie atriali
	Ipertensione sistolica
	Tremore
	Riflessi accentuati
Ipermetabolismo	Aumentata sudorazione
	Cute lucida, liscia
	Intolleranza al caldo
	Affaticamento
	Perdita di peso – aumento dell'appetito
	Aumentata peristalsi intestinale (iperdefecazione)
	Iperkinesia
Miopatia	Debolezza
	Paralisi periodica
	Insufficienza cardiaca – dispnea
Miscellanea	Proptosi, sguardo fisso, esoftalmo, palpebra retratta, oftalmopatia
	Perdita di capelli
	Incapacità a concentrarsi
	Cambiamenti della personalità (labilità emozionale)
	Gozzo
	Soffio tiroideo
	Onicolisi
	Ghiandola dolente*
	Tempesta tiroidea acuta (iperpiressia, tachicardia, coma, insufficienza cardiaca ad alta gittata, shock)

\*Insolito, eccetto nella tiroidite subacuta con fase ipertiroidica.

e ittero. La granulocitopenia è una complicanza idiosincrasica a esordio improvviso, che è osservata solo nei primi mesi dall'assunzione dei farmaci antitiroidei, e l'intervento dev'essere tempestivo monitorando l'emocromo completo (CBC, Complete Blood Count). Se si riscontra una soppressione dei leucociti, la terapia antitiroidea dev'essere sospesa, poiché questa situazione è potenzialmente fatale (più raramente, possono verificarsi trombocitopenia o anemia aplastica) ed è una rara complicazione che interessa annualmente solo 3 soggetti ogni 10.000 che assumono la terapia. Dopo la risoluzione dell'episodio acuto si può prevedere l'impiego dell'altro farmaco antitiroideo, perché la probabilità di una cross-reazione in genere è inferiore al 50% dei casi. Questi effetti collaterali sono talvolta gravi e in genere reversibili dopo la sospensione della terapia antitiroidea; il mancato monitoraggio e quindi la sospensione del propiltiouracile quando insorgono le complicanze possono essere fatali. La somministrazione di iodio, che può sopprimere la funzione

tiroidea ma che diviene inefficace in poche settimane, è talvolta impiegata come preparazione a un intervento chirurgico, ma mai come terapia a lungo termine.

**Chirurgia.** Il trattamento chirurgico consiste nella tiroidectomia parziale o completa. I rischi associati alla tiroidectomia comprendono il ricorso all'anestesia e la possibilità che l'asportazione della tiroide sia eccessiva, determinando ipotiroidismo, o che sia inadeguata, provocando un ipertiroidismo permanente. Inoltre, possono verificarsi formazione di cheloidi, paralisi del nervo ricorrente laringeo e ipoparatiroidismo (transitorio postoperatorio o permanente). Una tempesta tiroidea causata dal rilascio di abbondanti quantità di ormone preformato è una grave ma rara complicanza. Anche con ottimi risultati postoperatori immediati, i pazienti possono divenire ipotiroidei entro 10 anni.

**Iodio radioattivo.** Lo **iodio radioattivo** ( $^{131}\text{I}$ ) è più lento nell'esercitare l'azione terapeutica, richiede dosi ripetute ed è causa di ipotiroidismo permanente. In definitiva, l'ipotiroidismo è l'obiettivo desiderato, dal momento che è più facile e sicuro da trattare rispetto a uno stato continuo di ipertiroidismo. Sebbene studi effettuati non abbiano rivelato conseguenze a lungo termine, rimangono dubbi sulle possibili sequele nei bambini. Questo approccio viene progressivamente considerato come elettivo per adolescenti e adulti. Lo iodio radioattivo somministrato ad adolescenti gravide rende il feto ipotiroideo e, quindi, è controindicato.

### Tempesta tiroidea

La tempesta tiroidea (si veda la Tab. 171-4) è una rara emergenza medica che consiste in tachicardia e ipertermia. Il *trattamento* prevede la riduzione dell'ipertermia con coperta da raffreddamento e la somministrazione di propranololo per controllare la tachicardia, l'ipertensione e i sintomi da iperfunzione del sistema autonomo. Dovrebbe essere somministrato iodio per bloccare il rilascio dell'ormone tiroideo. L'idrocortisone può essere indicato per l'insufficienza surrenalica correlata e la terapia per l'insufficienza cardiaca prevede la somministrazione di diuretici e digossina.

### Ipertiroidismo congenito

Questa patologia deriva dal passaggio transplacentare di TSI di origine materna e può venire mascherata per diversi giorni sino a quando diminuiscono gli effetti di breve durata del passaggio transplacentare dei farmaci antitiroidei, se assunti dalla madre, momento in cui si rendono evidenti gli effetti dei TSI. Le caratteristiche cliniche includono irritabilità, tachicardia (spesso con segni di insufficienza cardiaca che simula una *cardiomiopatia*), policitemia, craniostenosi, avanzamento dell'età ossea, scarsa alimentazione e, più avanti, arresto della crescita. Questa condizione può essere prevista, se è noto che la madre è ipertiroidea in gravidanza. Il trattamento dell'ipertiroidismo prima della gravidanza (chirurgico o con iodio radioattivo) limita o riduce la produzione di  $T_4$ , ma non il sottostante disturbo di natura immunitaria che produce le TSI; quindi, il neonato può risultare affetto, per lo meno in maniera transitoria.

Il **trattamento** di un neonato gravemente affetto prevede propranololo per via orale, 2-3 mg/kg/24 ore in dosi frazionate, e propiltiouracile, circa 5 mg/kg/24 ore per via orale suddivisi in tre dosi. Poiché l'emivita delle immunoglobuline è di diversi giorni,

la risoluzione spontanea della tireotossicosi neonatale che deriva dal passaggio transplacentare di TSI in genere si verifica attorno ai 2-3 mesi di età. La sola osservazione senza il trattamento è indicata nei pazienti che presentano un quadro clinico moderato.

## TUMORI DELLA TIROIDE

Il carcinoma della tiroide è un evento raro nei bambini, ma i carcinomi papillari e follicolari costituiscono il 90% dei tumori tiroidei dell'infanzia. Un'anamnesi positiva per irradiazione terapeutica della testa e del collo o un'esposizione a radiazioni per incidente nucleare è una condizione che predispone un bambino al cancro alla tiroide. Il carcinoma in genere si presenta come un nodulo fisso, duro, non dolente e non funzionante, che può diffondersi ai linfonodi adiacenti. Si possono osservare crescita rapida, raucedine (coinvolgimento del nervo laringeo ricorrente) e metastasi polmonari. Se all'esame ultrasonografico è presente un nodulo solido, se è un *freddo* alla scintigrafia con iodio radioattivo ed è di consistenza dura, la probabilità che si tratti di un carcinoma è alta. In genere viene eseguita una biopsia escissionale, ma può essere diagnosticata anche una biopsia mediante agoaspirato.

Il **trattamento** prevede tiroidectomia totale, resezione selettiva della regione nodulare e radioablazione con  $^{131}\text{I}$  per la malattia residua o ricorrente. La **prognosi** in genere è buona, se la diagnosi è posta precocemente.

Il **carcinoma midollare della tiroide** può rimanere asintomatico, a meno che non si presenti come una massa. La *diagnosi* si basa sulla presenza di elevati livelli di calcitonina, sia allo stato basale sia dopo stimolazione con pentagastrina e all'esame istologico. Questo tumore si può manifestare più spesso come una neoplasia endocrina multipla 2a o 2b, feocromocitoma o anche isolato come variante familiare. In alcune famiglie, la presenza di mutazione nel proto-oncogene *RET* è predittiva dello sviluppo del carcinoma midollare della tiroide. È suggerito lo screening degli altri membri della famiglia dopo il riconoscimento di un probando. Per i famigliari con lo stesso allele è indicata la tiroidectomia preventiva.



## CAPITOLO 172

# Patologia delle paratiroidi: endocrinologia dell'osso e dei minerali

## ORMONE PARATIROIDEO E VITAMINA D

Il calcio e il fosforo sono regolati principalmente dalla dieta e da tre ormoni: paratormone (PTH, Parathyroid Hormone), vitamina D e calcitonina. Il PTH è secreto in risposta a una diminuzione dei livelli sierici di calcio ionizzato. Esso, inoltre, si lega ai suoi recettori specifici di membrana. Il PTH agisce attraverso l'adenilato ciclasi per mobilizzare il calcio dall'osso nel torrente circolatorio e aumentare la frazione di calcio assorbito dal rene

e, allo stesso tempo, stimolando l'escrezione di fosfati, tutti eventi che incrementano la concentrazione del calcio nel siero e diminuiscono quella di fosfati. La mancanza dell'effetto del PTH è suggerita dalla presenza di bassi valori sierici di calcio ed elevati livelli di fosfati in relazione all'età. Il PTH stimola la secrezione di vitamina D attraverso l'aumento dell'attività della  $1\alpha$ -idrossilasi e agisce indirettamente per innalzare le concentrazioni sieriche di calcio stimolando la produzione della 1,25-diidrossivitamina D dalla 25-idrossivitamina D. La calcitonina favorisce la deposizione di calcio nell'osso; in condizioni fisiologiche, l'effetto è sfumato, ma in condizioni di calcemia estremamente elevate la calcitonina può essere impiegata per abbassare i livelli.

La 1,25-diidrossivitamina D aumenta l'assorbimento di calcio dal tratto gastrointestinale, con il risultato di aumentare i livelli di calcemia e la mineralizzazione ossea. La vitamina D, che deriva dall'esposizione della cute ai raggi ultravioletti (UV) (in genere attraverso il sole) o dall'assunzione per via orale, dev'essere modificata in modo sequenziale prima in 25-idrossivitamina D nel fegato e quindi  $1\alpha$ -idrossilata alla forma metabolicamente attiva (1,25-idrossivitamina D) nel rene. La concentrazione nel siero della 25-idrossivitamina D rispecchia meglio l'adeguato apporto di vitamina D piuttosto che il dosaggio della 1,25-idrossivitamina D (si veda il Capitolo 27).

## IPOCALCEMIA

Le **manifestazioni cliniche** dell'ipocalcemia (calcio ionizzato  $<4,5$  mg/dL; calcio totale  $<8,5$  mg/dL con livelli di proteine nel siero normali) derivano dall'aumentata irritabilità neuromuscolare e comprendono crampi muscolari, spasmo carpopediale (tetania), debolezza, parestesie, laringospasmo e attività similconvulsiva. Lo stato di tetania può essere rivelato dal *segno di Chvostek* (spasmo faciale prodotto da una leggera pressione a livello del nervo facciale anteriormente al padiglione auricolare) o dal *segno di Trousseau* (spasmo carpale che si evidenzia quando il flusso sanguigno alla mano è interrotto per 3-5 minuti con un manicotto per la misurazione della pressione arteriosa insufflato a 15 mmHg sopra il valore di pressione sistolica). In genere si misura la concentrazione sierica totale di calcio, sebbene il dosaggio del calcio ionizzato nel siero, che è la forma biologicamente attiva, sia preferibile. L'albumina è la maggiore riserva di calcio legato alle proteine. Quando si valutano le concentrazioni del calcio circolante, devono essere prese in considerazione le patologie che alterano il pH plasmatico o la concentrazione di albumina nel siero. La frazione di calcio ionizzato è correlata in maniera inversa al pH plasmatico; l'**alcalosi** può precipitare l'ipocalcemia abbassando il calcio ionizzato senza modificare la calcemia totale. L'alcalosi può derivare dall'iperpnea causata da uno stato di ansia o dall'iperventilazione conseguente a esercizio fisico. L'ipoproteinemia può indurre una diagnosi impropria di ipocalcemia, poiché la calcemia totale risulta bassa anche in presenza di livelli normali di calcio ionizzato  $\text{Ca}^{2+}$ . Per questo è meglio dosare il calcio ionizzato nel siero nel sospetto di ipo- o ipercalcemia.

L'**ipoparatiroidismo primario** causa ipocalcemia, ma non rachitismo. L'eziologia dell'ipoparatiroidismo primario comprende le seguenti cause.

1. Malformazione congenita (per esempio, sindrome di DiGeorge o altre sindromi complesse) che risulta da anomalie di

sviluppo del terzo e quarto arco brachiale (si vedano i Capitoli 139 e 140).

2. Procedure chirurgiche, come la tiroidectomia o la paratiroidectomia, in cui il tessuto paratiroideo è stato rimosso intenzionalmente o come complicanza di un intervento eseguito per altre indicazioni.
3. Patologia autoimmune (sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1), che può causare la distruzione delle paratiroidi.

Lo **pseudoipoparatiroidismo** può manifestarsi in una delle quattro seguenti forme, tutte caratterizzate da ipocalcemia e iperfosfatemia.

1. *Tipo Ia* - un'anomalia della proteina  $G_{s\alpha}$  che lega il recettore di PTH all'adenilato ciclasi; il PTH biologicamente attivo è secreto in grandi quantità, ma non stimola il suo recettore.
2. *Tipo Ib* - fenotipo normale,  $G_{s\alpha}$  normale con anomalie nella produzione di adenilato ciclasi.
3. *Tipo Ic* - fenotipo anormale, normale produzione di adenilato ciclasi, ma un difetto distale annulla gli effetti del PTH.
4. *Tipo II* - fenotipo normale, normale produzione di adenilato ciclasi, con un difetto del postrecettore, simile al tipo Ib.

Lo pseudoipoparatiroidismo è una condizione autosomica dominante che può esordire alla nascita o più tardi. Le *manifestazioni cliniche* dello pseudoipoparatiroidismo associate all'**osteodistrofia ereditaria di Albright** comprendono bassa statura, aspetto corporeo tarchiato, facies tonda, accorciamento del quarto e del quinto metacarpo, calcificazione dei gangli basali, calcificazioni sottocutanee e, spesso, ritardo mentale. L'osteodistrofia ereditaria di Albright può essere ereditata separatamente, per cui un paziente può avere un aspetto normale ma con ipocalcemia o, al contrario, può presentare il fenotipo della sindrome, ma con normali livelli di calcemia, fosforemia e PTH e normale risposta al PTH.

Durante i primi 3 giorni di vita, i livelli di calcemia diminuiscono in risposta alla sospensione dell'apporto del calcio di origine materna fornito attraverso la placenta. In un neonato una risposta lenta del PTH può esitare in un'ipocalcemia transitoria. L'ipocalcemia causata da un ridotto rilascio di PTH si può riscontrare in neonati di madri affette da iperparatiroidismo e ipercalcemia; quest'ultima sopprime il rilascio di PTH fetale, causando un **ipoparatiroidismo transitorio** nel periodo neonatale.

Per garantire le normali funzione e azione delle paratiroidi, sono necessarie normali concentrazioni di magnesio. L'**ipomagnesemia** può causare un ipoparatiroidismo secondario che risponde alla supplementazione di magnesio, ma non alle terapie convenzionali.

La **tetania neonatale** viene riscontrata più spesso nei neonati prematuri o asfittici o nati da madri diabetiche. Anche un'eccessiva ritenzione di fosfati, come si verifica nell'insufficienza renale, provoca ipocalcemia.

L'**eziologia** dell'ipocalcemia in genere può essere rilevata dalla combinazione di caratteristiche del quadro clinico con le determinazioni del calcio ionizzato, dei fosfati della fosfatasi alcalina, del PTH (preferibilmente quando la calcemia è bassa), del magnesio e dell'albumina. Se non si osserva una risposta adeguata di PTH in rapporto ai bassi livelli sierici di calcio, si è in presenza di ipoparatiroidismo (transitorio, primario o causato dall'ipomagnesemia). Le riserve di vitamina D sono valutate mediante il dosaggio della 25-idrossivitamina D nel siero. La

**TABELLA 172-1 Importanti cambiamenti fisiologici nelle patologie osse e minerali**

Condizione	Calcio	Fosfato	Ormone paratiroideo	25(OH)D
Ipoparatiroidismo primario	↓	↑	↓	N
Pseudoparatiroidismo	↓	↑	↑	N
Deficit di vitamina D	N (↓)	↓	↑	↓
Rachitismo familiare ipofosfatemico	N	↓	N (lieve↑)	N
Iperparatiroidismo	↑	↓	↑	N
Immobilizzazione	↑	↑	↓	N

↑, alto; ↓, basso; N, normale; 25(OH)D, 25-idrossivitamina D.

funzione renale è accertata mediante la determinazione della creatinemia o della clearance della creatinina (Tab. 172-1).

Il **trattamento** della tetania grave o delle convulsioni che possono derivare dall'ipocalcemia consiste in calcio gluconato per via endovenosa (1-2 mL/kg in soluzione al 10%) infusa lentamente in 10 minuti, con monitoraggio della funzione cardiaca mediante elettrocardiogramma (ECG) per la bradicardia, che può essere fatale. Un trattamento a lungo termine dell'ipoparatiroidismo comprende la somministrazione di vitamina D, preferibilmente come 1,25-diidrossivitamina D, e di calcio. La terapia è modulata per mantenere la calcemia entro i limiti compresi nella metà inferiore dell'ambito di normalità, per evitare episodi di ipercalcemia che possono provocare nefrocalcinosi e per evitare l'insorgenza di pancreatite.

## RACHITISMO

Si definisce rachitismo una diminuita o insufficiente mineralizzazione ossea in bambini in crescita; l'**osteomalacia** è la stessa condizione nell'adulto. La quota di tessuto osteoide (la porzione organica dell'osso) è eccessiva; di conseguenza, si riduce la consistenza del tessuto osseo e le metafisi delle ossa lunghe si allargano. I neonati con peso molto basso alla nascita presentano un'elevata incidenza di rachitismo da prematurità. Nei bambini più grandi, possono verificarsi deficit di accrescimento, inarcamento degli arti inferiori sotto carico (che può essere doloroso), assottigliamento dei polsi e delle ginocchia e sporgenza delle articolazioni costocondrali (rosario rachitico) a livello della gabbia toracica. A questo stadio, i reperti radiologici sono diagnostici.

Nel **deficit nutrizionale di vitamina D**, il calcio non viene assorbito in maniera adeguata dall'intestino (si veda il Capitolo 27). Uno scarso apporto di vitamina D (abitudini alimentari o una dieta materna carente influenzano i livelli di vitamina D nel latte materno) o la mancata esposizione ai raggi solari dei bambini allattati esclusivamente al seno possono contribuire allo sviluppo del rachitismo. Negli Stati Uniti il rachitismo da deficit di vitamina D si riscontra prevalentemente nei bambini afroamericani e asiatici che sono allattati al seno e che non vengono esposti in modo adeguato al sole. Anche il malassorbimento dei grassi che risulta da una malattia epatobiliare (atresia biliare, epatite neonatale) o da altre cause (fibrosi cistica) può determinare un deficit di vitamina D, dal momento che questa è una vitamina liposolubile. Possono essere causa di rachitismo anche i difetti del metabolismo della vitamina D a livello renale (insufficienza renale, deficit autosomico recessivo della 1 $\alpha$ -idrossilazione,

**rachitismo vitamina D-dipendente**) o epatico (difetto nella 25-idrossilazione).

Nel **rachitismo ipofosfatemico familiare** il principale difetto del metabolismo dei minerali risiede nell'incapacità del rene di riassorbire adeguatamente il fosforo filtrato, per cui la fosforemia diminuisce e il fosforo urinario è elevato. La **diagnosi** di questa patologia X-linked in genere viene posta entro i primi anni di vita. La malattia di solito è più grave nei soggetti di sesso maschile.

L'**eziologia** del rachitismo di norma può essere determinata dall'accertamento dello stato delle riserve di minerali e della vitamina D (valori di 25-idrossivitamina D < 8 ng/mL sono suggestivi di un deficit nutrizionale di vitamina D) (si veda la Tab. 172-1). Possono essere necessari ulteriori test per il bilancio dei minerali o il dosaggio di altri metaboliti della vitamina D.

Per il **trattamento** delle diverse condizioni di rachitismo possono essere impiegate alcune formulazioni sintetiche di vitamina D, ma la loro efficacia varia ampiamente. I dosaggi richiesti dipendono dalla condizione da trattare (si veda il Capitolo 27). Il rachitismo di solito è trattato con 1,25-idrossivitamina D e con l'aggiunta di calcio. Nella forma ipofosfatemica, la supplementazione di fosforo (non di calcio) deve affiancare il trattamento con vitamina D, la quale è somministrata per inibire l'ipoparatiroidismo secondario. Un'adeguata terapia ripristina la normale crescita scheletrica e determina la risoluzione dei segni radiografici di rachitismo. Il rachitismo su base nutrizionale è trattato con vitamina D o con un unico bolo ad alto dosaggio e con somministrazioni ripetute a dosaggio inferiore. Si può ricorrere alla chirurgia per il raddrizzamento degli arti in pazienti non trattati con malattia presente da tempo.



## CAPITOLO 173

### Disturbi della differenziazione sessuale

#### SVILUPPO SESSUALE FISIOLÓGICO

La sequenza successiva di sesso cromosomico, sesso gonadico e sesso fenotipico porta all'identificazione del genere di ogni individuo. Il patrimonio genetico di norma determina la morfologia degli

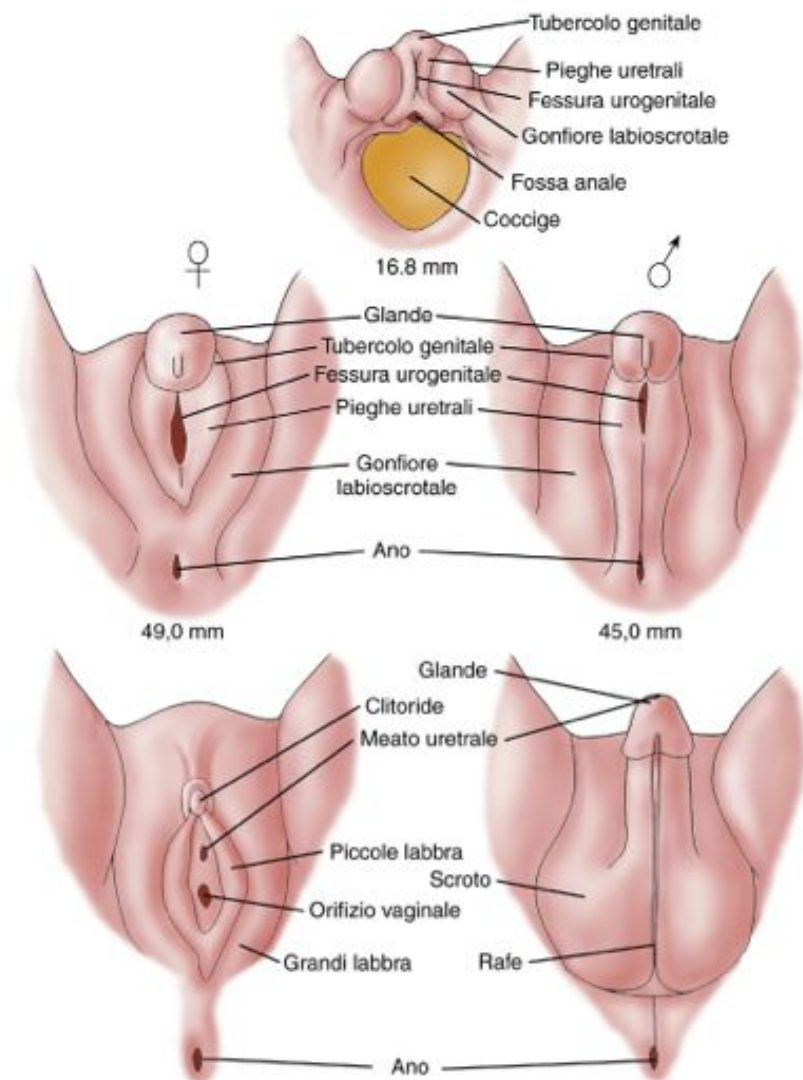
organi interni e delle gonadi (sesso gonadico); questo condiziona l'aspetto dei genitali esterni, che costituiscono i caratteri sessuali secondari (sesso fenotipico); l'autopercezione del soggetto (identità di genere) e la percezione da parte degli altri (ruolo di genere) seguono per ultime. Nella maggior parte dei bambini questi aspetti si influenzano e si uniformano progressivamente, ma in alcuni pazienti uno o più aspetti possono non rispettare questa sequenza, determinando una condizione di intersessualità (si veda il Capitolo 19).

Il neonato con **genitali ambigui** deve essere valutato il prima possibile e con tutta la sensibilità e la consapevolezza richieste dal delicato contesto psicosociale. Le analisi di laboratorio necessarie possono aver bisogno di giorni o settimane per essere completate, causando un ritardo nell'attribuzione del sesso e, di conseguenza, del nome al neonato, la cui scelta spesso precede la diagnosi. Oltre l'infanzia e l'età pediatrica, e per fugare incertezze di genere nel paziente e non ingenerare confusione nei genitori, gli operatori sanitari devono aiutare le famiglie a giungere a un'appropriate conclusione e a una scelta di genere.

La **diagnosi e il trattamento** delle patologie della differenziazione sessuale possono essere meglio comprese considerando l'embriologia e il normale controllo della normale differenzia-

zione sessuale. I genitali interni ed esterni si formano tra la 9<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana di gestazione. Le gonadi fetali e i genitali esterni sono bipotenziati e hanno la capacità di sostenere lo sviluppo di un fenotipo normale maschile o femminile (Fig. 173-1). In presenza di un gene chiamato *SRY* per la regione determinante il sesso del gene Y sul cromosoma Y, la gonade fetale primitiva si differenzia in un testicolo (Fig. 173-2). I testicoli secernono testosterone, che ha effetti diretti (stimolando lo sviluppo dei dotti di Wolff), ma è anche convertito a livello locale a diidrotestosterone (DHT) dall'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi. Il DHT causa allargamento, corrugamento e fusione delle pieghe nello scroto; inoltre, determina la fusione della superficie ventrale del pene per racchiudere l'uretra peniena e l'aumento del pene con completo sviluppo dei genitali esterni. La produzione testicolare e la secrezione delle sostanze inibitrici mülleriane causano la regressione e la scomparsa dei dotti di Müller e dei loro derivati, quali le tube di Fallopio e l'utero. In presenza del testosterone, i dotti di Wolff evolvono in vasi deferenti, in tubuli seminiferi e nella prostata.

Un fenotipo femminile si sviluppa se il processo non viene alterato da specifiche influenze *maschili*. In assenza di *SRY*, un ovaio si sviluppa dalla primitiva gonade bipotenziabile. In assenza



**FIGURA 173-1**

**Differenziazione dei genitali esterni maschili e femminili a partire da una comune struttura embrionale.**

Il testosterone agisce a 9-13 settimane di gestazione per virilizzare la struttura primitiva bipotenziabile. In assenza dell'azione del testosterone, si sviluppa il fenotipo femminile. (Da: Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sexual differentiation. In Wilson JD, Foster DW [eds]: Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 873. Adattata da Spaulding MH: *Contrib Embryol Instit* 13:69-88, 1921.)

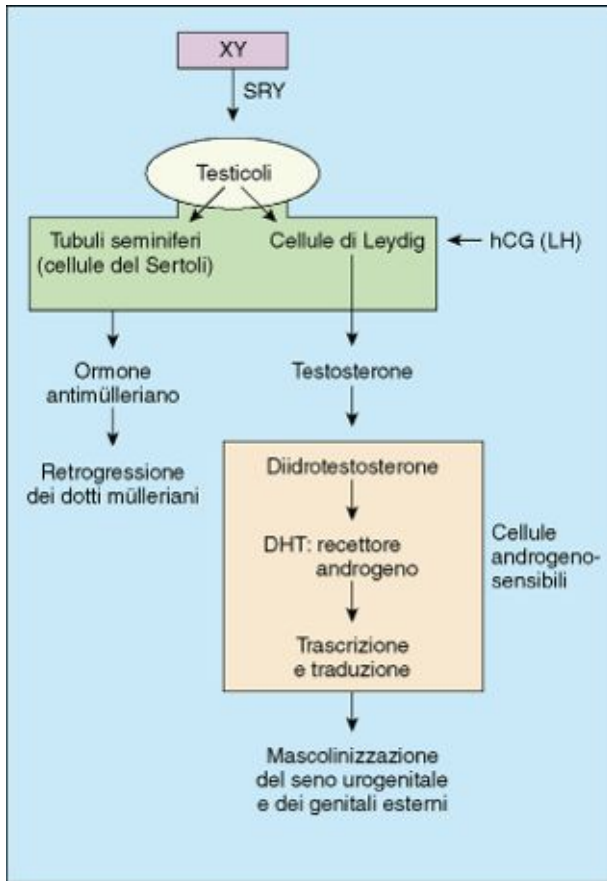


FIGURA 173-2

**Rappresentazione schematica del processo di determinazione e differenziazione del sesso maschile.** DHT, diidrottestosterone; *SRY*, gene per il fattore determinante i testicoli. *SRY* è il principale gene che controlla la differenziazione sessuale maschile, ma ci sono molti altri geni e i loro prodotti che controllano la differenziazione sessuale maschile e femminile. (Da Wilson JD, Foster DW [eds]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 918.)

di secrezione fetale da parte dei testicoli della sostanza inibitoria mülleriana, si sviluppano un utero normale, le tube di Fallopio e il terzo posteriore della vagina al di fuori dei dotti di Müller e i dotti di Wolff degenerano. Con una totale assenza degli androgeni, i genitali esterni appaiono femminili.

Un bambino con **genitali ambigui** può avere un cariotipo maschile o femminile. Nella femmina pseudoermafrodita, il genotipo è 46,XX e le gonadi sono ovaie, ma i genitali esterni sono virilizzati. Nel maschio pseudoermafrodita, il genotipo è 46,XY e i genitali esterni non sono virilizzati. Le cause comprendono uno sviluppo anomalo dei testicoli; un difetto nella biosintesi degli steroidi sessuali, compresi il testosterone o il DHT; o difetti nei recettori degli androgeni. All'esame obiettivo è essenziale verificare dove è posizionata l'apertura uretrale e se è presente una fusione tra la porzione anteriore delle pieghe labio-scrotali. L'eccessiva produzione endogena di androgeni (come nell'iperplasia surrenalica congenita [CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia]) tra la 9<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana di gestazione causa lo sviluppo di genitali ambigui in un feto femminile. Se l'apertura vaginale è normale e non vi è fusione, ma il clitoride è di dimen-

sioni aumentate senza fusione anteriore dell'uretra ventrale, il paziente ha avuto un'esposizione tardiva agli androgeni. Se un paziente presenta uno scroto completamente formato, anche se piccolo, e un pene formato normalmente ma di piccole dimensioni, denominato *micropene*, allora ha avuto una normale esposizione all'azione degli androgeni durante le settimane 9-13 di gestazione.

## SVILUPPO SESSUALE ANORMALE

### Virilizzazione della femmina 46,XX (pseudoermafroditismo femminile)

La mascolinizzazione dei genitali esterni in una femmina genotipicamente femminile (con aumento isolato del clitoride, che può derivare anche da una più tardiva esposizione agli androgeni) è sempre causata dalla presenza di un eccesso di androgeni durante il periodo critico dello sviluppo (settimane 8-13 di gestazione) (Tab. 173-1). L'entità dei cambiamenti riflette la quantità e la durata dell'esposizione agli androgeni. Il grado di virilizzazione può andare da un lieve aumento di dimensioni del clitoride sino all'aspetto di un fallo *maschile* con un'uretra peniena e uno scroto con un rafe. L'iperplasia surrenalica congenita virilizzante è la causa più frequente di genitali ambigui; più comunemente è il risultato di un deficit enzimatico che impedisce la sintesi dei glucocorticoidi, senza influenzare la produzione di androgeni. L'insufficiente secrezione di cortisolo porta a un'ipersecrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone), che stimola l'iperplasia della corteccia surrenalica e l'eccessiva produzione surrenalica di androgeni (si veda il Capitolo 174).

### Inadeguata mascolinizzazione del maschio 46,XY (pseudoermafroditismo maschile)

Il sottosviluppo dei genitali esterni maschili si può verificare per un deficit relativo di produzione o azione del testosterone (Tab. 173-2). Il pene risulta piccolo, con vari gradi di ipospadia

TABELLA 173-1 Cause di virilizzazione nella femmina

Condizione	Manifestazione(i) aggiuntive
Deficit di P-450 <sub>c21</sub>	Perdita di sali in alcune
Deficit di 3β-idrossisteroide deidrogenasi	Perdita di sali
Deficit di P-450 <sub>c11</sub>	Ritenzione/ipertensione di sali
Esposizione a farmaci androgenici (per esempio, progestinici)	Esposizione tra la 9 <sup>a</sup> e la 12 <sup>a</sup> settimana di gestazione
Disgenesia gonadica mista o sindrome di Turner a mosaico	Cariotipo = 46,XY/45,X
Vero ermafrodita	Tessuto testicolare e ovarico presente
Tumore virilizzante materno surrenalico o ovarico	Raro, anamnesi positiva

**TABELLA 173-2 Cause di incompleta mascolinizzazione nel maschio**

Condizione	Manifestazione(i) aggiuntive
Deficit di P-450 <sub>sc</sub> (StAR)	Perdita di sali
Deficit di 3β-idrossisteroide deidrogenasi	Perdita di sali
Deficit di P-450 <sub>c17</sub>	Ritenzione di sali/ ipokaliemia/ipertensione
Deficit isolato di P-450 <sub>c17</sub> con deficit di 17,20-desmolasi	Funzione surrenalica normale
Deficit di 17β-idrossisteroide ossireduccasi	Funzione surrenalica normale
Testicoli disgenetici	Possibile cariotipo normale
Ipoplasia delle cellule di Leydig	Rara
Completa insensibilità agli androgeni o femminilizzazione testicolare	Genitali esterni femminili, assenza di strutture mülleriane
Parziale insensibilità agli androgeni	Come sopra con genitali esterni ambigui
Deficit di 5α-reduttasi	Autosomica recessiva, virilizzazione alla pubertà

StAR (Steroid Acute Regulatory protein).

(peniene o perineale) e associati ipospadia o curvatura ventrale del fallo; può essere presente criptorchidismo unilaterale, ma più spesso bilaterale. I testicoli devono essere ricercati accuratamente nel canale inguinale o nella pieghe labioscrotali mediante palpazione o con un esame ultrasonografico. Raramente una gonade palpabile nel canale inguinale o nella piega labioscrotale rappresenta un ovaio erniato, o un ovotestis nell'ermafroditismo vero. Questi ultimi pazienti possiedono sia tessuto ovarico sia testicolare e di solito genitali esterni ambigui. La produzione di testosterone da parte delle gonadi implica che il tessuto testicolare sia presente e che almeno alcune cellule siano portatrici del gene *SRY*.

La produzione di testosterone può essere ridotta da deficit specifici degli enzimi necessari per la biosintesi degli androgeni, o a causa di displasia delle gonadi. In quest'ultimo caso, se anche la produzione della sostanza inibente mülleriana è ridotta, sono presenti un utero rudimentale e le tube di Fallopio. I difetti enzimatici nella biosintesi del testosterone, che impediscono anche la produzione di cortisolo, determinano iperplasia surrenalica. Un deficit congenito di gonadotropine può portare a un pene normalmente formato, ma piccolo (micropene senza ipospadia). L'ipopituitarismo con deficit di ormone luteinizzante (LH, Luteinizing Hormone) non causa genitali ambigui, poiché la gonadotropina corionica umana (hCG, human Chorionic Gonadotropin) di origine placentare presente nella circolazione fetale stimola la sintesi del testosterone gonadico fetale durante le settimane critiche per la gestazione (9<sup>a</sup>-13<sup>a</sup>), per consentire lo sviluppo di un normale organo sessuale maschile. Più tardi nella gestazione è necessaria la presenza di LH fetale per stimolare i testicoli a produrre adeguate quantità di androgeni per aumentare le dimensioni del pene del feto. L'ipopituitarismo è spesso associato a deficit di ormone della crescita (GH, Growth

Hormone) e di ACTH nell'ipopituitarismo neonatale, causando ipoglicemia neonatale. Il micropene dovuto a questa causa risponde al trattamento con testosterone portando a un aumento delle sue dimensioni.

La forma completa di **resistenza agli androgeni** o **sindrome da insensibilità agli androgeni** è l'esempio più significativo di resistenza all'azione dell'ormone per difetti nei recettori degli androgeni. I pazienti affetti da questa patologia hanno un cariotipo **46,XX**, testicoli normoformati (in genere situati nel canale inguinale o nelle grandi labbra) e genitali esterni di aspetto femminile, con una vagina corta e assenza di strutture mülleriane interne. Al momento della pubertà, le concentrazioni di testosterone raggiungono valori normali o al di sopra del normale ambito maschile. Poiché una parte del testosterone di norma è convertita in estradiolo nei tessuti periferici e gli estrogeni non possono essere contrastati dagli androgeni, si osserva sviluppo del seno alla normale età puberale, ma senza la crescita di peli pubici, del viso o ascellari o senza la comparsa del ciclo mestruale. L'identità e il ruolo di genere sono inequivocabilmente **femminili**.

Il **deficit di 5α-reduttasi** si presenta alla nascita con un fenotipo prevalentemente femminile o con genitali ambigui, compresa l'ipospadia perineoscrotale. Il difetto risiede nell'attività enzimatica di 5α riduzione del testosterone nel suo metabolita DHT. Alla pubertà, si verifica uno sviluppo spontaneo dei caratteri sessuali secondari maschili e l'individuo, se cresciuto come una ragazza fino a questa età, nella maggior parte dei casi passa a identità e ruolo di genere maschile.

## APPROCCIO AL NEONATO CON GENITALI AMBIGUI

L'obiettivo principale è una rapida identificazione di ogni evento potenzialmente fatale (perdita di sali e shock causato dalla forma di CAH da perdita di sali). La decisione di attribuire il sesso femminile può essere resa più complessa dalla considerazione che l'esposizione prenatale agli androgeni (anche in soggetti senza una completa resistenza agli androgeni) determina una tendenza verso ruolo e identità maschili. Sebbene il classico approccio all'attribuzione del sesso sia basato sulla possibilità di ricostruzione dei genitali e sulla potenziale fertilità, piuttosto che sul cariotipo o sull'istologia delle gonadi, devono essere tenuti in considerazione gli effetti degli androgeni in fase prenatale.

Inoltre, può essere inappropriato far crescere come maschio una femmina che presenta segni di importante virilizzazione da CAH virilizzante; nella maggior parte dei casi riportati, l'attribuzione del sesso e il ruolo di genere da adulto rimangono femminili e la fertilità può essere conservata poiché gli organi interni sono femminili. Un maschio 46,XY con genitali ambigui e un pene estremamente piccolo, che non aumenta in dimensioni dopo terapia con androgeni (resistenza parziale agli androgeni), tradizionalmente viene cresciuto come femmina, perché la ricostruzione di un pene pienamente funzionante è molto difficoltosa. Alcuni di questi pazienti spesso ritornano spontaneamente a un'identità di genere maschile. La gestione di un neonato con genitali ambigui prevede un'ampia e franca discussione con i genitori sulla biologia del neonato e sulla prognosi probabile. Il trattamento deve essere individualizzato e condotto da un'équipe che comprenda un pediatra endocrinologo specialista, un urologo o un ginecologo e il medico di base.

## Diagnosi

Il primo passo verso la diagnosi è stabilire se la patologia rappresenta una virilizzazione di una femmina in senso genetico (eccesso di androgeni) o il sottosviluppo di un maschio in senso genetico (deficit di androgeni) (si veda la Fig. 173-2). Le gonadi inguinali che sono evidenti alla palpazione in genere sono testicoli e indicano che si è verificato un incompleto sviluppo di un fenotipo maschile; questo pattern non è costante e le ovaie e l'ovotestis possono non essere distinguibili. Allo stesso tempo, l'assenza di genitali femminili interni (rilevati mediante esame ecografico) indica che la sostanza inibente mülleriana era presente e prodotta dai testicoli del feto. La determinazione del cariotipo è solo uno dei molti fattori che intervengono nel definire l'identità sessuale per la crescita. Il gene *SRY* si può essere trovato su cromosomi diversi da Y e, viceversa, un cromosoma Y può non possedere il gene *SRY* (che potrebbe essere stato traslocato su un cromosoma X, portando allo sviluppo di un maschio 46,XX).

Dal punto di vista statistico, le femmine più virilizzate hanno la CAH; il 90% di queste presenta un deficit della 21-idrossilasi. La diagnosi è formulata dosando nel plasma il 17-idrossiprogesterone e androstenedione (si veda il Capitolo 174), che di solito risulta centinaia di volte sopra il range di normalità. Altri difetti enzimatici possono essere diagnosticati quantificando i livelli circolanti dei precursori degli steroidi surrenalici, prossimali al blocco enzimatico deficitario.

Formulare una diagnosi precisa è più difficile nei maschi con iposviluppo. Quando alcune varianti di iperplasia surrenalica coesistono con difetti della produzione di androgeni testicolari, un'eccessiva secrezione di ACTH determina un sostanziale incremento dei livelli di specifici precursori degli steroidi surrenalici, permettendo la diagnosi. Se il difetto è limitato alla biosintesi del testosterone, può rendersi necessario il dosaggio del testosterone stesso e dei suoi precursori allo stato basale e dopo stimolazione con hCG. I pazienti con livelli normali di testosterone possono avere una persistente resistenza agli androgeni o aver avuto un'interruzione della fisiologica morfogenesi dei genitali. Le anomalie dei cromosomi sessuali possono essere associate a gonadi disgenetiche, che possono coesistere con la persistenza delle strutture mülleriane.

## Trattamento

Il trattamento consiste nella terapia sostitutiva con gli ormoni deficitari (cortisolo nell'iperplasia surrenalica o testosterone in un bambino con difetti nella biosintesi degli androgeni che sarà cresciuto come maschio), nella ricostruzione chirurgica per favorire l'aspetto individuale più adatto al genere di appartenenza e nel supporto psicologico per l'intera famiglia. Le gonadi e gli organi interni discordanti con il genere di appartenenza vengono asportati. Le gonadi disgenetiche con materiale genetico di tipo Y dovrebbero essere sempre rimosse, in quanto potrebbero svilupparsi **gonadoblastomi** e **disgerminomi**. La chirurgia ricostruttiva viene effettuata a circa 2 anni d'età, in modo che le strutture genitali possano riflettere il genere di appartenenza. Questa indicazione di chirurgia ricostruttiva è controversa; alcuni sostengono che l'intervento non dovrebbe essere effettuato nell'infanzia o nell'età pediatrica, in modo che il bambino o il giovane adolescente possa essere coinvolto nella decisione.

Tuttavia, la decisione sul genere con cui il bambino verrà cresciuto dovrebbe essere presa alla nascita e la consapevolezza che il soggetto con caratteristiche intersessuali potrà cambiare identità e ruolo più tardi dev'essere condivisa con i genitori sin dall'inizio.



## CAPITOLO 174

# Disfunzioni del surrene

Il surrene è costituito da una corteccia esterna, responsabile della sintesi degli steroidi, e di una midollare interna derivante dal tessuto neuroectodermico, che sintetizza le catecolamine. La *corteccia surrenalica* è composta da tre zone: una glomerulosa esterna, il cui prodotto finale è l'ormone mineralcorticoide, l'aldosterone, che regola il bilancio di sodio e di potassio; un'area intermedia, la zona fascicolata, il cui prodotto finale è il cortisolo; e un reticolo interno, che sintetizza gli steroidi sessuali. Lo schema generale di questi livelli di sintesi è illustrato nella Figura 174-1.

L'ormone ipotalamico rilasciante le corticotropine (CRH, Corticotropin-Releasing Hormone) stimola il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo ipofisario (ACTH [Adrenocorticotropic Hormone] o corticotropina), prodotto di degradazione selettiva della pro-opiomelanocortina. L'ACTH regola la sintesi e il rilascio del cortisolo e degli androgeni surrenalici. L'insufficienza surrenalica primaria o il deficit di cortisolo originato da un qualsiasi difetto a carico del surrene esita in un'ipersecrezione di ACTH; il deficit di cortisolo può anche derivare da un deficit di ACTH (secondario) o di CRH (terziario), determinando bassi livelli di ACTH e di cortisolo nel siero. I glucocorticoidi endogeni (o esogeni) hanno una funzione di feedback per inibire la secrezione di ACTH e CRH. Il sistema renina-angiotensina e il potassio regolano la secrezione di aldosterone; l'ACTH ha un debole effetto sulla produzione di aldosterone, tranne che in caso di eccesso, quando può aumentarne la secrezione.

Gli steroidi che circolano in forma libera (non legati alla proteina legante il cortisolo [transcortina]) attraversano la placenta dalla madre al feto, mentre ciò non può accadere con l'ACTH. La placenta svolge un ruolo importante nella biosintesi degli steroidi in utero, agendo come mediatore metabolico tra la madre e il bambino. Poiché l'asse fetale CRH-ACTH-surrene è attivo in utero, ogni deficit di sintesi del cortisolo determina un'eccessiva secrezione di ACTH. Se è presente un difetto di un enzima surrenalico virilizzante, come il deficit di 21-idrossilasi, il surrene fetale secerne androgeni, producendo virilizzazione del feto.

Le normali variazioni dei livelli sierici di cortisolo e di ACTH fan sì che i valori siano più alti al mattino presto e più bassi durante la notte. Questa fisiologica variazione diurna non si stabilizza sino all'età di 1-4 anni.

## INSUFFICIENZA SURRENALICA

Le **manifestazioni cliniche** di un'insufficiente funzione surrenalica sono la conseguenza di un'inadeguata secrezione dei glucocorticoidi, dei mineralcorticoidi o di entrambi (Tab. 174-1).

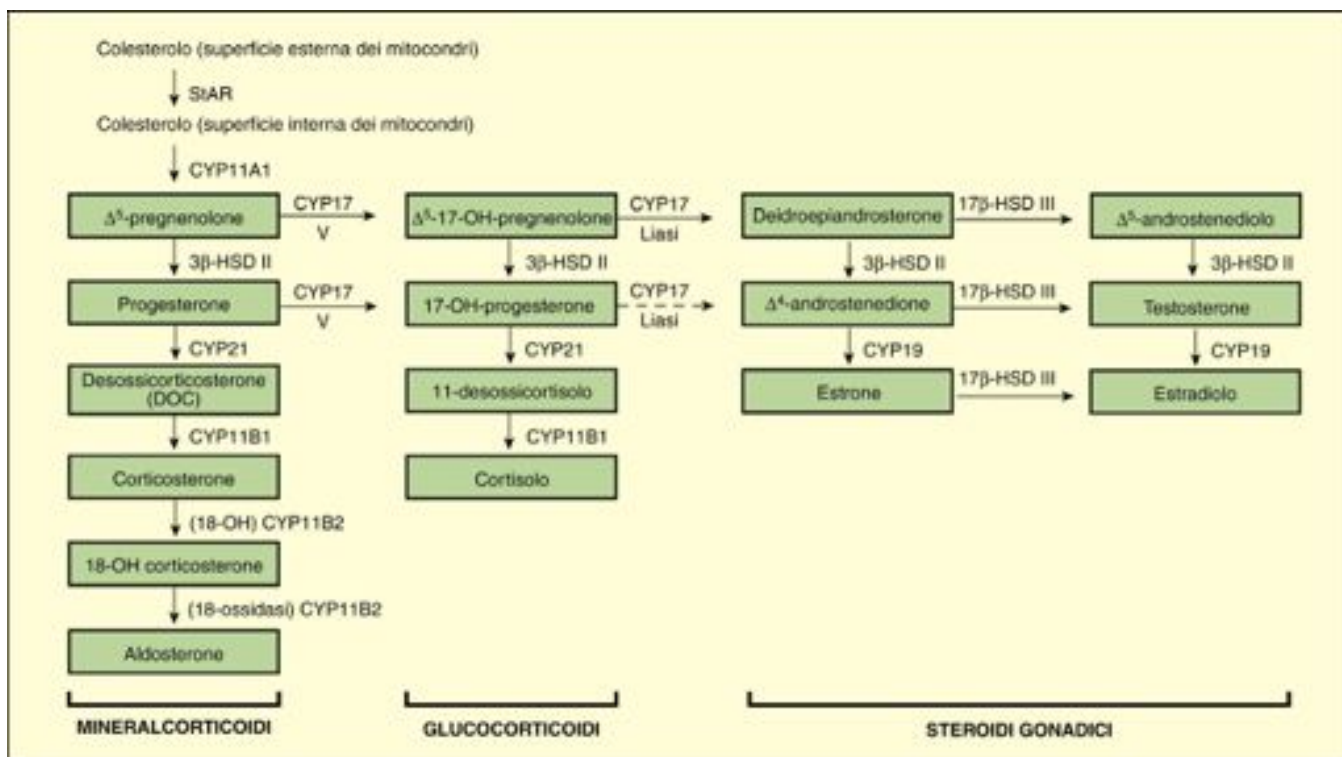


FIGURA 174-1

**Diagramma delle vie biosintetiche degli steroidi e dei difetti nella biosintesi che esitano in ipoplasia congenita.** Il difetto in pazienti con iperplasia lipoide surrenalica non è (eccetto che in un caso clinico riferito) nell'enzima CYP11A1 (cholesterol side-chain cleavage), ma nella StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Questa proteina è coinvolta nel trasporto del colesterolo dalla membrana più esterna a quella più interna, dove è localizzato l'enzima CYP11A1. Il CYP11B1 (11β-idrolasi) catalizza la 11β-idrossilazione del desossicorticosterone e primariamente dell'11β-desossicortisolo. Il CYP17 (17α-idrossilasi/17,20 liasi) catalizza la 17α-idrossilazione e la rottura del legame 17,20, ma per quest'ultima è preferenziale l'attività della Δ<sup>5</sup>-17,20-liasi. Il CYP19 (aromatasi) catalizza la conversione del corticosterone in aldosterone. Il 3β-HSD I e il β-HSD II, 3β-idrosteroido-deidrogenasi/Δ<sup>4,5</sup>-isomerasi di tipo I e II; CYP21 (P450<sub>c21</sub>), 21-idrolasi; 17β-HSD 3, 17β-idrosteroido-deidrogenasi di tipo 3. Nell'uomo, la delezione di una mutazione in omozigosi del gene CYP11A (P450<sub>ccc</sub>) probabilmente è letale in utero, ma una mutazione eterogenea può provocare iperplasia surrenalica lipoide. (Da Melmed S, Polonsky K, Kronenberg H, Larsen R [eds]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2003, p 917.)

Inoltre, nel caso di difetti enzimatici che interessano le gonadi e la ghiandola surrenalica, può verificarsi un aumento o una riduzione della produzione di androgeni, a seconda del livello del blocco enzimatico (si veda la Fig. 174-1). Nelle femmine si può manifestare una progressiva virilizzazione dei genitali esterni; nei maschi, può verificarsi una virilizzazione incompleta. L'ambiguità dei genitali esterni è una manifestazione comune di un disturbo di funzione dell'enzima surrenalico fetale. Una *diagnosi* accurata è essenziale per la prescrizione di un'appropriata terapia, per la prognosi a lungo termine e per il counseling genetico. Nei pazienti con difetti enzimatici, si osserva un aumento del precursore steroideo prossimale al blocco enzimatico e la sua metabolizzazione attraverso le rimanenti vie enzimatiche alternative normali, mentre vi è una carenza degli steroidi successiva al blocco.

Le manifestazioni cliniche principali del deficit congenito di mineralcorticoidi surrenalici sono l'iponatriemia e l'iperkaliemia, che in genere si instaurano a 5-7 giorni di vita, ma non immediatamente dopo la nascita. Il vomito, la disidratazione e l'acidosi s'instaurano subito dopo, come si osserva nello shock ipotensivo da deficit di glucocorticoidi. Se la patologia non viene diagnosticata e trattata si può verificare il decesso. Nelle femmine, la pre-

senza di ambiguità dei genitali esterni è un segno clinico evidente che consente di escludere la diagnosi di iperplasia surrenalica congenita (CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia) da perdita di sali o una semplice CAH da virilizzazione. Poiché queste forme non possono essere distinte clinicamente, in tutti i casi di ambiguità dei genitali si deve considerare la possibilità di un deficit di mineralcorticoidi. Nei maschi, la forma più comune di CAH, il deficit di 21-idrossilasi, non è causa di anomalie dei genitali. Si può riscontrare iperpigmentazione della cute scrotale, ma si tratta di un segno sfumato. In tutti i neonati, la diagnosi di insufficienza surrenalica può non essere correttamente diagnosticata o confusa con la stenosi pilorica. In quest'ultima, al contrario della sindrome CAH da perdita di sali, il vomito del contenuto gastrico provoca ipocloremia, potassiemia normale o ridotta ed è presente alcalosi. Questa distinzione può rivelarsi salvavita per il paziente per evitare indagini superflue o una terapia inadeguata.

Non tutte le forme di iperplasia surrenalica si manifestano alla nascita; lo spettro di patologie varia da quadri severi o classici, a lievi, a esordio tardivo, o atipici. Le forme più lievi si possono manifestare nell'infanzia, nell'adolescenza o anche nella prima età adulta non tanto come deficit di glucocorticoidi o mineralcorticoidi, quanto piuttosto come eccesso di androgeni. Nei

**TABELLA 174-1 Manifestazioni cliniche di insufficienza surrenalica**

Deficit di cortisolo
Ipglicemia
Incapacità di resistere allo stress
Collasso vasomotorio
Iperpigmentazione (nell'insufficienza surrenalica primaria con eccesso di ormone adrenocorticotropo)
Pause apneiche
Debolezza muscolare, affaticamento
Deficit di aldosterone
Iponatriemia
Iperkaliemia
Vomito
Perdita urinaria di sodio
Intenso desiderio di sali
Acidosi
Mancata crescita
Deplezione di volume
Ipotensione
Disidratazione
Shock
Diarrea
Debolezza muscolare
Eccesso o deficit di androgeni (causato da un difetto di enzima surrenalico)
Genitali ambigui in alcune condizioni

pazienti con ipoplasia surrenale congenita o in cui si è verificata un'emorragia a carico del surrene, la secrezione di tutti gli steroidi surrenalici è diminuita. Al contrario, la CAH porta a un pattern diagnostico dei livelli di steroidi nel sangue e nelle urine (si veda la Fig. 174-1). Il deficit di 21-idrossilasi è la forma più comune (95%) e può essere considerata paradigmatica di questi disturbi.

## DEFICIT DI 21-IDROSSILASI

L'incidenza del deficit classico di 21-idrossilasi è di circa 1:12.000 tra le diverse popolazioni di razza bianca. Un'incidenza più elevata si riscontra negli eschimesi dell'Alaska, nella popolazione dell'ex-Jugoslavia e negli ebrei ashkenaziti. In alcune popolazioni, la CAH non classica può presentare un'incidenza di 1:50. Il gene per la 21-idrossilasi è localizzato sul braccio corto del cromosoma 6; il genotipo in un probando affetto può essere determinato, permettendo quindi la diagnosi prenatale in una gravidanza successiva.

L'insufficiente attività della 21-idrossilasi (deficit di P-450<sub>c21</sub>) non consente la conversione del 17-idrossiprogesterone in 11-desossicortisolo e, nella forma da perdita di sali, del progesterone in desossicorticosterone, un mineralcorticoide prossimale nella via alla produzione di aldosterone. La diminuita produzione di cortisolo causa ipersecrezione di ACTH, che stimola la sintesi dei prodotti steroidei immediatamente prossimali al blocco enzimatico, con successivo shunt verso la sovrapproduzione di androgeni. La manifestazione clinica principale è la virilizzazione dei genitali esterni dei feti femminili affetti, in cui lo sviluppo di utero, ovaie e tube di Fallopio non viene

influenzato dagli androgeni. Il grado di virilizzazione varia, andando da una lieve clitoridomegalia alla completa fusione delle pieghe labioscrotali, con grave clitoridomegalia che simula un pene (si veda il Capitolo 173).

Un bambino maschio con questo difetto appare normale alla nascita, anche se l'aumento del pene può divenire evidente più tardi. Il deficit di aldosterone, riscontrato nel 75% dei pazienti, può causare grave perdita di sali con disidratazione e shock, se la condizione non viene correttamente diagnosticata e non è iniziato un trattamento adeguato.

Il trattamento del deficit della 21-idrossilasi richiede l'impiego di idrocortisone e di fludrocortisone in presenza della forma da perdita di sali. La terapia deve essere modulata a intervalli regolari nel corso dell'infanzia. Un eccesso di trattamento può causare arresto della crescita e aumento di peso (aspetto cushingoide), mentre un trattamento insufficiente può determinare un aumento eccessivo dell'altezza, con precoci maturazione scheletrica e compromissione del potenziale di altezza da adulto. La CAH a esordio tardivo viene identificata diversi anni dopo la nascita. I soggetti che ne sono affetti hanno manifestazioni più lievi senza genitali esterni ambigui, ma presentano acne, irsutismo e, nelle ragazze, cicli mestruali irregolari o amenorrea. Una CAH a esordio tardivo nelle femmine può essere confusa con un ovaio policistico.

Le **indagini biochimiche diagnostiche** mostrano elevati livelli sierici di 17-OHP, il substrato per l'attività dell'enzima deficitario 21-idrossilasi. Nei neonati con CAH, i valori sono aumentati da 100 a 1000 volte. Nella CAH a esordio tardivo è necessario eseguire un test di stimolazione con ACTH per evidenziare una risposta al 17-OHP abnormemente elevata. I livelli di cortisolo e di aldosterone nel siero (in coloro che hanno perdita di sali) sono bassi, mentre il testosterone è elevato perché deriva dal 17-OHP.

Gli obiettivi del **trattamento** sono di raggiungere una normale curva di crescita e una normale progressione dell'età ossea. La terapia a lungo termine consiste nel fornire glucocorticoidi alla dose di circa 10-15 mg/m<sup>2</sup>/24 ore, suddivisi in tre dosi per via orale di idrocortisone o dei suoi equivalenti. La terapia con mineralcorticoidi per i pazienti con perdita di sali prevede l'utilizzo di fludrocortisone alla dose di 0,1-0,2 mg/24 ore, spesso con la supplementazione di cloruro di sodio nell'infanzia e in età pediatrica precoce. La correzione chirurgica dei genitali esterni ambigui inizia attorno all'età di 1-2 anni. L'adeguatezza della terapia sostitutiva con glucocorticoidi viene monitorata mediante la determinazione delle concentrazioni sieriche di precursori surrenalici, compreso l'androstenedione e il 17-OHP per il deficit di 21-idrossilasi. Inoltre, è richiesto l'accertamento della curva di crescita e dell'età scheletrica con la determinazione dell'età ossea, quale indicatore di un adeguato trattamento. In *condizioni di stress*, come malattie febbrili e interventi chirurgici, per evitare il rischio di insufficienza surrenalica vengono somministrate dosi tre volte maggiori di glucocorticoidi e, nelle gravi emergenze, è utilizzato glucocorticoide per via sottocutanea. La terapia con mineralcorticoidi è monitorata attraverso il controllo dei livelli sierici di sodio e potassio e di attività della renina plasmatica. Il trattamento prenatale con desametasone per sopprimere la produzione fetale di androgeni ACTH-indotta può ridurre o eliminare l'ambiguità dei genitali esterni nei feti femminili affetti, se iniziata a circa 7 settimane di gestazione; tale trattamento è considerato ancora sperimentale.

**TABELLA 174-2** Manifestazioni cliniche e biochimiche nell'insufficienza surrenalica del neonato

Manifestazione	Disturbo elettrolitico*	Genitali ambigui		Cortisolo sierico	11-desossicortisolo urinario	17-OHP	DHEA	Aldosterone	17-OHCS	17-KS	Pregnanetriolo
		Femmina virilizzata	Maschio non virilizzato								
Ipoplasia	Grave	No	No	D	D	D	D	D	D	D	D
Emorragia	Da moderata a grave	No	No	D	D	D	D	D	D	D	D
Deficit di StAR	Grave	No	Sì	D	D	D	D	D	D	D	D
3 $\beta$ -HSD	Grave	Sì	Sì	D	D	D	A	D	D	A	D
Deficit di P-450 <sub>c21</sub>	Da assente a grave	Sì	No	D	D	A	A	D	D	A	A
Blocco della sintesi di aldosterone	Grave	No	No	N	N	N	N	D	N	N	N
Pseudoiperaldosteronismo	Grave	No	No	N	N	N	N	A	N	N	N
Deficit di P-450 <sub>c11</sub>	Nessuno	Sì	No	D	A	N o A	N	D	A	A	N-leggermente A
Deficit di P-450 <sub>c17</sub>	†	No	Sì	D	N-D	D	D	N-D	D	D	D
Nessuna risposta all'ACTH	†	No	No	D	N-D	N-D	N-D	N-D	D	D	N-D

\*In genere manifesta dopo 5 giorni di vita.

†Na<sup>+</sup> normale basso e K<sup>+</sup> dai limiti inferiori di norma a basso.

A, aumento; ACTH (adrenocorticotropo), ormone adrenocorticotropo; D, diminuzione; HSD (Hydroxysteroid Dehydrogenase), idrossisteroide deidrogenasi; N, normale; 17-KS, 17-chetosteroidi; StAR (Steroid Acute Regulatory protein), proteina regolatoria acuta steroidea.

## ALTRI DIFETTI ENZIMATICI

Gli altri difetti enzimatici sono rari rispetto al deficit della 21-idrossilasi. Nel **deficit di 11-idrossilasi**, la seconda causa più comune di CAH, la virilizzazione si verifica con ritenzione di sali e ipokaliemia come conseguenza dell'accumulo di desossicorticosterone (si veda la Fig. 174-1), un potente mineralcorticoide. L'ipertensione si sviluppa per l'eccesso di produzione di mineralcorticoide. La Tabella 174-2 riassume le manifestazioni cliniche e biochimiche dell'insufficienza surrenalica nell'infanzia.

## MALATTIA DI ADDISON

La malattia di Addison è una rara patologia acquisita dell'infanzia, di solito associata alla distruzione autoimmunitaria della corteccia surrenalica. È una forma di insufficienza surrenalica primitiva con assenza di glucocorticoidi e mineralcorticoidi.

Le **manifestazioni cliniche** sono iperpigmentazione, intenso desiderio di assunzione di sali, ipotensione posturale, ipoglicemia da digiuno, anoressia, stanchezza ed episodi di shock in corso di malattie gravi. A conferma della diagnosi, i valori di cortisolo basale e dopo stimolazione con ACTH risultano al di sotto dei valori normali; l'iponatriemia, l'ipokaliemia e l'elevata attività della renina plasmatica indicano un deficit di mineralcorticoidi. La malattia di Addison può manifestarsi nel contesto della sindrome polighiandolare autoimmune APS I e APS II. APS I comprende ipoparatiroidismo, candidiasi mucocutanea, talvolta diabete di tipo 1 e spesso ipotiroidismo. I disturbi autoimmuni associati a queste sindromi includono ooforite, anemia perniziosa e malassorbimento, epatite cronica, vitiligine e alopecia. Al contrario, APS II comprende diabete di tipo 1 e malattie autoimmuni a carico della tiroide. Si tratta di un'entità geneticamente distinta. Altre rare cause di insufficienza surrenalica sono l'ipoplasia surrenalica congenita, alcune forme più rare di iperplasia surrenalica congenita e le condizioni che interessano l'asse ipotalamo-ipofisario, sia acquisite, come il craniofaringioma, sia iatrogene, come nel caso di terapie radianti per il trattamento di tumori maligni.

È indicata la **terapia** sostitutiva con idrocortisone (10-15 mg/m<sup>2</sup>/24ore), con supplementazione del farmaco durante le fasi di stress a dosaggi tre volte superiori a quelli di mantenimento o impiegando glicocorticoidi per via sottocutanea. Questo dosaggio è formulato per consentire una normale velocità di crescita. La sostituzione dei mineralcorticoidi con fludrocortisone è monitorata mediante l'attività della renina plasmatica e le determinazioni del sodio e del potassio plasmatici.

## SINDROME DI CUSHING

Le classiche **manifestazioni cliniche** della sindrome di Cushing nei bambini comprendono obesità progressiva di origine centrale o generalizzata, marcata insufficienza della crescita in altezza, irsutismo, debolezza, accumulo di grasso nucale (gibbo di bufalo) acne, strie cutanee, ipertensione e, frequentemente, iperpigmentazione quando l'ACTH è elevato. La causa più comune nel bambino è la somministrazione esogena di glucocorticoidi a lungo termine nell'ambito di numerose condizioni patologiche che richiedono tale trattamento. Le cause endogene includono adenoma surrenalico, iperplasia surrenalica nodulare, microadenoma ipofisario ACTH-secernente che esita in un'iperplasia surrenalica bilaterale (malattia di Cushing) o in un tumore secernente ACTH, estremamente raro. Un test di soppressione ad alte dosi di desametasone (20 µg/kg per via orale ogni 6 ore per 48 ore) blocca la secrezione di cortisone nella malattia di Cushing, ma non la produzione surrenalica autonoma di cortisolo nel caso di un tumore ectopico ACTH-secernente. La terapia cortisonica per via parenterale è necessaria sia durante sia immediatamente dopo qualsiasi procedura chirurgica, per evitare un'insufficienza surrenalica acuta.

Il **trattamento** della sindrome di Cushing è diretto alla rimozione della causa e comprende l'asportazione dei tumori surrenalici, ipofisari o ectopici ACTH-secernenti. Raramente è necessario l'adrenalectomia o l'impiego di agenti ablativi surrenalici (mitotane) per controllare i sintomi.



## LETTURE CONSIGLIATE

Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency, *Lancet* 361:1881-1892, 2003.

Carel J-C, Léger J: Precocious puberty, *N Engl J Med* 358:2366-2377, 2008.

Chi C, Chong Lee H, Neely EK: Ambiguous genitalia in the newborn, *Neo Rev* 9:c78-c84, 2008.

Cowell KM: Focus on diagnosis: Type 2 diabetes mellitus, *Pediatr Rev* 29:289-292, 2008.

Cutler GB Jr: Treatment of hypopituitary children, *J Pediatr* 144:415-416, 2004.

Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: Recent developments, *BMJ* 328:750-754, 2004.

Josep N: Hyperthyroidism. In McNerny T, et al, editor: AAP Textbook of Pediatric Care.

Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Philadelphia, 2007, WB Saunders.

Loscalzo ML: Turner syndrome, *Pediatr Rev* 29:219-227, 2008.

Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations, *Pediatrics* 122:398-417, 2008.

Roberts CGP, Landenson PW: Hypothyroidism, *Lancet* 363:793-802, 2004.

Rose SR, Vogiatzi MG, Copeland KC: A general pediatric approach to evaluating a short child, *Pediatr Rev* 26:410-420, 2005.