

Un decorso lento non sempre è benigno

Brunetto Boscherini*, Patrizia del Balzo**

*Professore ordinario, Clinica Pediatrica, Università Tor Vergata, Roma; **Pediatria di famiglia, Roma

Abstract

A slow course not always benign

The patient described is a four year old female with pubarche, mild clitoris hypertrophy and body height below her genetic target. Laboratory findings showed significant high levels of 17OH-Progesterone and Testosterone (T) and slightly increased DEAS levels. An ACTH test with a molecular analysis excluded the diagnosis of non classical congenital adrenal hyperplasia (NC CAH) but confirmed an heterozygosity for CYP21A. In the following 12 months height velocity increased and DEAS and T levels remained high. In order to exclude a virilizing adrenal tumor (VAT) characterized by a progression of symptoms and very high levels of DEAS (> 600-700 mcg/dl), adrenal ultrasound and a MRI were performed. An "atypical" form of VAT was confirmed. A VAT must be suspected even in the presence of mild and slowly progressive signs of hyperandrogenism and slightly increased levels of adrenal androgens.

Quaderni acp 2014; 21(3): 124-126

Viene descritto il caso di una bambina di 4 anni con pubarca insorto all'età di 3,8 anni, modesta ipertrofia del clitoride e statura al di sotto del bersaglio genetico. I dosaggi ormonali mostravano un aumento significativo del 17OH-Progesterone e del Testosterone (T) mentre i valori di DEAS erano modificatamente aumentati. L'ACTH test e l'indagine molecolare consentivano di escludere il sospetto di sindrome adrenogenitale non classica (SAG NC) mentre svelavano un'eterozigosi per il gene CYP21A. Nel corso dei dodici mesi successivi l'incremento della velocità di crescita e il persistente aumento dei valori di T e DEAS portavano a considerare la diagnosi di tumore virilizzante del surrene (TVS), il cui quadro clinico è più frequentemente caratterizzato da un decorso clinico ingravescente e da livelli di DEAS > 600-700 mcg/dl. L'ecografia e la Risonanza Magnetica (RM) confermavano la presenza di un TVS, nella sua forma "atipica". Un TVS va sospettato anche in presenza di modesti segni di iperandrogenismo a evoluzione lenta e livelli di androgeni poco elevati.

La storia

Giulia viene condotta dai genitori a consulenza endocrinologica all'età di 4 anni per la comparsa di peluria pubica da 3-4 mesi. I genitori non riferiscono modificazioni della velocità di crescita sia staturale che ponderale.

La piccola è in buone condizioni generali e lo stato nutrizionale è ottimo: pesa 16 kg (50° percentile), è alta 101 cm (50° percentile), con bersaglio genetico al 75° percentile.

All'esame obiettivo presenta peluria sessuale nella regione pubica (pubarca 2° stadio) e la conformazione dei genitali è normale a eccezione di una modesta ipertrofia del clitoride. Assenza di telarca e di ircarca, non sintomi cushingoidi, PA 105/70. L'età ossea, all'età di 4 anni, è di 5 anni e 9 mesi. Sintetizzando, il quadro clinico è caratterizzato da:

- pubarca prematuro (PP), iniziato a 3 anni e 8 mesi
- modesta ipertrofia clitoridea
- assenza di telarca
- statura al 50° percentile, inferiore al bersaglio genetico
- età ossea di 5 anni e 9 mesi, quindi superiore all'età cronologica
- velocità di crescita staturale (VCS) non valutabile per mancanza di precedenti dati antropometrici.
- decorso clinico lento.

Il percorso diagnostico

L'endocrinologo richiede alcuni esami: DEAS: 209 mcg/dl (v.n. 5-35), 17OHP: 618 ng/dl (v.n. < 200); Testosterone (T): 85 ng/dl (v.n. < 10), che risultano aumentati; Cortisolo: 6,2 mg/dl (v.n. 5-20), che risulta normale.

Quali ipotesi diagnostiche prendere in considerazione in base alla storia, all'esame clinico e ai risultati degli esami di laboratorio? Sostanzialmente quattro:

1. Adrenarca esagerato atipico (tabella 1)

È una variante del pubarca prematuro idiopatico. I pazienti, prevalentemente femmine di età media di 6-7 anni, spesso in sovrappeso, presentano oltre alla peluria pubica alcuni sfumati sintomi di iperandrogenismo, come modesta ipertrofia del clitoride, acne cistica, accelerazione della VCS e dell'età ossea, inizio anticipato della pubertà ma con prognosi della statura finale nell'ambito del bersaglio genetico [1-3]. I valori del T sono appena superiori ai limiti massimi per l'età, quelli di DEAS possono essere elevati, anche fino a 200-300 µg/dl, mentre il 17OHP è nella norma [1-2].

Giulia ha alcune caratteristiche cliniche in accordo con questa ipotesi diagnostica, ma i valori elevati del 17OHP e soprattutto del T la escludono.

2. Tumore virilizzante del surrene (TVS) (tabella 2)

La presenza di pubarca associato a ipertrofia del clitoride, l'età ossea avanzata e i valori francamente elevati di T sarebbero a favore di questa ipotesi, ma il decorso clinico di Giulia è lento, mentre di regola in questa patologia il decorso è rapido e ingravescente. Inoltre la statura di Giulia è inferiore (invece che superiore) al bersaglio genetico e il dosaggio di DEAS che la bambina presenta non è molto elevato (in questo tipo di tumore si trovano, in genere, valori superiori a 600-700 µg/dl). Pertanto sembra di poter escludere anche questa ipotesi.

3. Sindrome adrenogenitale non classica (SAG NC) da deficit di 21 idrossilasi (tabella 3)

A favore di questa ipotesi sono: pubarca precoce [4], ipertrofia del clitoride, decorso relativamente lento, età ossea avanzata, 17OHP basale elevato (oltre 200 ng/dl). Inoltre anche l'aumento del T fa

Per corrispondenza:
Brunetto Boscherini
e-mail: brunetto_boscherini@fastwebnet.it

il caso che insegna

parte della SAG NC, seppure in misura minore rispetto a quello del caso in esame. Per escludere l'ipotesi di una SAG NC, che si ritrova nel 5-20% dei pazienti con adrenarca prematuro, viene effettuato un test all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) [5-6]. Il 17OHP dopo stimolo raggiunge il valore di 920 ng/dl. Tale risposta (< 1000 ng/dl) caratterizza gli eterozigoti per la mutazione del gene CYP21A2, condizione per definizione asintomatica e molto frequente (circa 1/60 nella popolazione generale) [7]. Viene quindi effettuata un'indagine genetica che conferma lo stato di eterozigote (portatore sano) per la mutazione del gene CYP21A2 ed esclude la presenza di una mutazione omozigote o una doppia eterozigosi per la CYP21A2.

4. Deficit dell'enzima 3 beta-idrossisteroidodeidrogenasi

Può presentarsi, nella forma non classica, con una sintomatologia simile a quella di Giulia. Pertanto è stato sequenziato il gene HSD3B2, ma non sono state trovate anomalie.

L'endocrinologo decide a questo punto di aspettare e di rivalutare la bambina con controlli regolari periodici, in considerazione del decorso clinico lento e del risultato non dirimente degli accertamenti effettuati.

Nel corso dei dodici mesi successivi alla prima osservazione il pubarca e l'ipertrofia del clitoride si mantengono stazionari, ma la VCS mostra un'accelerazione per cui la statura raggiunge il 75° percentile, mentre il T rimane costantemente elevato (tra 85 e 200 ng/dl). In base a ciò l'endocrinologo riconsidera l'ipotesi di un TVS.

A favore di questa ipotesi depone la scarsa risposta del 17OHP all'ACTH (da 618 ng/dl a 920 ng/dl), tipica del tumore surrenalico, che diventa indipendente dal controllo corticotropinico.

Viene pertanto praticata un'ecografia del surrene che mostra una voluminosa formazione del surrene sinistro, ipoecogena, solida, a margini regolari, reperto confermato anche dalla RM.

La diagnosi

A circa un anno dall'inizio della sintomatologia la bambina, che ha raggiunto i 5 anni, viene operata per l'asportazione

TABELLA 1: ADRENARCA "ESAGERATO" ATIPICO

- Età media 6-7 anni, prevalenza sesso femminile
- Frequente il sovrappeso
- Pubarca precoce e modesta ipertrofia del clitoride
- Velocità di crescita staturale accelerata
- Età ossea superiore all'età cronologica
- Prognosi della statura finale nell'ambito del bersaglio genetico
- Tendenza a sviluppare iperandrogenismo, PCO, sindrome metabolica
- 17OHP normale
- Testosterone modicamente elevato
- DEAS di poco superiore a limiti massimi per l'età, in genere intorno a 200-300 µg/dl

TABELLA 2: TUMORE VIRILIZZANTE DEL SURRENE (FORMA CLASSICA)

- Età preferita prima dei 4 anni e tra 12 e 14 anni
- Pubarca associato a evidenti sintomi di iperandrogenismo (ipertrofia del clitoride, acne, irsutismo)
- Decorso veloce, ingravescente
- Velocità di crescita staturale molto accelerata
- Età ossea di regola aumentata
- DEAS sempre elevato, in genere > 600-700 µg/dl
- Testosterone sempre elevato, anche > 150-200 ng/dl
- 17OHP modicamente elevato
- Eco/RM positivi per massa surrenalica

TABELLA 3: SAG NC DA DEFICIT DI 21 IDROSSILASI

- Età di comparsa variabile
- Pubarca isolato o associato a ipertrofia del clitoride o del pene, acne, irsutismo
- Statura superiore al bersaglio genetico
- Velocità di crescita staturale moderatamente accelerata
- Età ossea superiore all'età cronologica di circa 2 anni
- Previsione della statura inferiore al bersaglio genetico
- 17OHP basale > 200 ng/dl e > 1000 ng/dl dopo ACTH
- Testosterone modicamente aumentato
- DEAS normale
- Indagine molecolare: delezione o mutazioni del gene CYP21A2

in laparoscopia della massa surrenalica (dimensioni: 57 x 48 x 46 mm; peso: 52 g). L'esame istologico conferma: adenoma corticale del surrene, con invasive vascolare focale.

Il decorso post-operatorio è ottimo e i successivi controlli sono risultati sempre negativi. La diagnosi definitiva è quindi: *forma atipica di tumore virilizzante del surrene in bambina con eterozigosi per il gene CYP21A2.*

Commento

TVS è il più frequente (90%) dei tumori funzionali del surrene, che comprendono

anche la meno comune sindrome di Cushing. Sono rari e rappresentano lo 0,2% di tutti i tumori in età pediatrica [8]. Negli USA si riscontrano circa 15 nuovi casi/anno, ma in Brasile l'incidenza è 15 volte superiore ad altre aree geografiche [9]. L'età di presentazione più frequente (60%) è prima dei 4 anni (nel 12% nel primo anno di vita, eccezionalmente anche nel neonato) e a 12-14 anni. I tumori virilizzanti sono sporadici, a volte associati alla sindrome di Li Fraumeni (cancro familiare a trasmissione dominante), alla sindrome di Beckwith-Wiedemann e all'emipertrofia [8-10].

Il rapporto femmine/maschi è di 1,6:1 ma varia a seconda dell'età: prima dei 3 anni è molto più frequente nel sesso femminile. I TVS possono essere maligni o benigni e questi ultimi sono più frequenti nella femmina e nel surrene sinistro. La maggioranza (75%) è localizzata e il 10% invade le aree adiacenti. Nel 5% dei pazienti al momento della diagnosi si trovano metastasi nei polmoni o nel fegato o in entrambi [8].

I sintomi della forma classica sono riportati nella **tabella 2**. Una massa addominale è presente in circa la metà dei pazienti e l'ipertensione arteriosa si manifesta nel 55% dei tumori con sintomi misti (virilizzanti e cushingoidi), ma anche nella metà di quelli con soli sintomi virilizzanti [11].

Nel bambino in cui i sintomi virilizzanti si associano a quelli cushingoidi si deve sempre sospettare un tumore del surrene, per cui è giustificato ricorrere, già in prima battuta, all'ecografia o, meglio, alla RM del surrene [11-12].

La forma atipica del TVS (**tabella 4**) è meno comune della forma classica e in questi pazienti la sintomatologia è meno evidente. Il pubarca può essere inizialmente l'unico sintomo, tanto che in Brasile, dove il TVS è frequente, il pubarca, anche isolato, che compare prima dei 4 anni viene considerato un TVS fino a prova contraria [11]. Inoltre il decorso può essere così lento che l'intervallo di tempo tra i primi sintomi e la diagnosi può essere di molti anni, anche fino a 8 anni, specie se il tumore è di piccole dimensioni [13]. Questo lungo intervallo è spiegabile per le condizioni generali del bambino che si mantengono buone per lungo tempo, la lenta progressione della sintomatologia e la modesta o inesistente accelerazione della VCS, come in effetti è avvenuto nel caso descritto [9].

Anche il comportamento degli androgeni surrenalici è atipico. Il DEAS, che nei pazienti con la forma classica risulta molto elevato [11], oltre 600-700 µg/dl e fino a 10 volte superiore alla norma, nella forma atipica è meno elevato [11-13]. La diagnosi differenziale del TVS si pone essenzialmente con la SAG NC, diagnosi spesso erroneamente formulata [13]. Infatti la sintomatologia della forma atipica del TVS differisce poco da quella della SAG NC; inoltre, sia il 17OHP basale che il T sono elevati in entrambe le condizioni.

La terapia è chirurgica con asportazione del tumore; se permangono residui o sono presenti metastasi il trattamento si avvale del mitotane o di altri regimi chemioterapici. La radioterapia è utilizzata di rado [9]. La prognosi è considerata non buona, ma migliora se:

1. la resezione del tumore è completa;
2. l'età < 3 anni;
3. il tumore è localizzato;

TABELLA 4: TUMORE VIRILIZZANTE DEL SURRENE (FORMA ATIPICA)

- Pubarca associato a modesta ipertrofia del clitoride
- Decorso lento
- Velocità di crescita staturale normale o poco accelerata
- Età ossea moderatamente avanzata
- DEAS meno aumentato rispetto alla forma classica, con valori nell'ordine di quelli del pubarca precoce esagerato ed, eccezionalmente, del pubarca prematuro idiopatico
- Testosterone sempre elevato
- 17OHP può essere aumentato (> 200 ng/dl)
- Eco/RM positivi per massa surrenalica

COSA ABBIAMO IMPARATO

- Il tumore virilizzante del surrene si può presentare, oltre che nella forma "classica", in una forma "atipica". In questa il decorso è lento, invece che rapido, l'entità delle manifestazioni androgeniche modeste invece che vistose. Anche l'elevazione degli androgeni surrenalici è minore rispetto alla forma classica.
- L'associazione di pubarca e ipertrofia del clitoride deve far sospettare, specie nei primi anni di vita, un tumore virilizzante del surrene. Pertanto è giustificato richiedere, già in prima battuta, oltre al dosaggio degli androgeni surrenalici, l'ecografia e la RM del surrene.
- Un DEAS di poco superiore ai limiti massimi della norma, quindi molto inferiore a 600-700 µg/dl, non esclude la diagnosi di tumore virilizzante del surrene.
- Un valore costantemente elevato di testosterone è fortemente a favore di un processo tumorale del surrene.

4. i sintomi cushingoidi sono assenti;
5. la pressione arteriosa è normale.

La sopravvivenza a distanza di cinque anni è intorno al 50%. Quasi tutti i bambini con stadio avanzato del tumore presentano metastasi. L'*exitus* dopo due anni e mezzo dall'inizio riguarda circa un terzo dei pazienti, spesso per complicazioni ipertensive o per massiva emorragia durante l'intervento.

La dimensione del tumore è il più importante fattore prognostico: se il peso è <100 g, la prognosi è favorevole. Questi dati ribadiscono l'importanza di una diagnosi precoce.

Nel caso di Giulia la diagnosi di TVS è stata formulata dopo dodici mesi dalla prima osservazione. I fattori che hanno contribuito a ritardarla sono stati:

1. la statura al di sotto del bersaglio genetico alla comparsa del pubarca;
2. un iperandrogenismo limitato al pubarca e una modesta ipertrofia del clitoride, che sono rimasti immodificati nel corso di un anno.

Inoltre il dato di un 17OHP basale elevato, che dopo stimolo raggiungeva un valore al limite tra SAG NC ed eterozigosi, ha reso necessaria l'indagine molecolare. ♦

Bibliografia

[1] Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol* 2010;72(4):496-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03739.x.

[2] Likitmaskul S, Cowell CT, Donaghue K, et al. 'Exaggerated adrenarche' in children presenting with premature adrenarche. *Clin Endocrinol* 1995; 42(3):265-72.

[3] Garibaldi L, Chemaitilly W. Incomplete (partial) precocious development. In: Kliegman R (Ed). Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Saunders, 2011¹⁹.

[4] Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, et al. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):582-9.

[5] Bizzarri C, Crea F, Marini R, et al. Clinical features suggestive of non classical 21-hydroxylase deficiency in children presenting with precocious pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(11-12):1059-64. doi: 10.1515/jpem-2012-0241.

[6] Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):469-85.

[7] Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004;22(5):838-45.

[8] Teinturier C, Pauchard MS, Brugières L, et al. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical tumors in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(2):106-11.

[9] Sutter JA, Grimberg A. Adrenocortical tumors and hyperplasias in childhood-etiology, genetics, clinical presentation and therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;4(1):32-9.

[10] Ghazi AA, Mofid D, Salehian MT, et al. Functional adrenocortical tumors in children-secretory behaviour. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):27-32. doi: 10.4274/Jcrpe.835.

[11] Bonfig W, Bittmann I, Bechtold S, et al. Virilizing adrenocortical tumours in children. *Eur J Pediatr* 2003;162(9):633-8.

[12] Lee PD, Winter RJ, Green OC. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985;76(3):437-44.

[13] Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):27-31.