

Ingrassa, ma non cresce...



Brunetto Boscherini*, Salvatore Scommegna**

*Già Ordinario di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata

**Direttore UOC Pediatria, Ospedale G.B. Grassi, ASL RM3

Arianna, 5 anni, viene inviata dal pediatra di famiglia per comparsa negli ultimi 2 anni di obesità ingravescente. I genitori riferiscono inoltre iperfagia e da circa 6 mesi comparsa di modesta peluria pubica. All'anamnesi familiare si segnalano una zia paterna obesa e il nonno paterno iperteso. Bersaglio genetico al 90° centile (genitori entrambi alti); epoca di sviluppo puberale fisiologica in entrambi i genitori. Primogenita, nata a termine da parto spontaneo, peso neonatale 3500 grammi. Periodo neonatale regolare, tappe dello sviluppo psicomotorio raggiunte in epoca fisiologica.

Ha contratto varicella e morbillo. I genitori negano assunzione di farmaci. I genitori portano in visione le precedenti misure di peso e altezza prese regolarmente dal pediatra di famiglia: analizzando le curve di crescita, emerge un progressivo incremento ponderale, associato a un rallentamento della velocità di crescita staturale: negli ultimi 2 anni di vita la statura è passata dal 90° al 50° centile, il peso dal 50° a oltre il 97° centile (Figura 1). All'esame obiettivo, Arianna presenta (Figura 2A): facies lunare, lieve gibbo, eccesso di tessuto adiposo a distribuzione prevalentemente centrale, acanthosis nigricans in sede ascellare e retroucrale, livedo reticularis su cosce e vol-

to, assenza di strie rubre, pubarca II stadio, adipomastia, PA 120/60 mmHg.

Aumento progressivo del peso: come procedere?

Nella maggioranza dei casi l'aumento progressivo del peso è dovuto a modificate e scorrette abitudini alimentari e/o a uno stile di vita eccessivamente sedentario.

Tuttavia, se l'obesità si associa a rallentamento dell'accrescimento staturale, dopo aver escluso condizioni genetiche come, per esempio, la sindrome di Prader-Willi, si devono sospettare patologie endocrine, come la sindrome di Cushing, l'ipotiroidismo, il deficit di GH, lo pseudoipoparatiroidismo. È importante sapere che la sindrome di Cushing può esordire con questo pattern auxologico e che eccezionalmente il deficit staturale può precedere l'eccessivo incremento ponderale.

È quindi opportuno eseguire un primo screening con esami di laboratorio, che possono in alcuni casi essere diagnostici o comunque orientare i successivi approfondimenti da parte dello specialista (Tabella 1).

Ritorniamo alla nostra bambina

Il quadro clinico di Arianna è fortemente suggestivo di una sindrome di Cushing, e pertanto vengono richiesti i seguenti esami di laboratorio:

- cortisolo libero urinario 493 mcg/24 ore (valore normale < 75); questo esame viene ripetuto per altre due volte, con esito sovrapponibile;

- cortisolemia alle ore 8.00 17 mcg/dl (v.n. 5-25);
- ACTH alle ore 8 < 5 pg/ml (v.n. 10-50);
- testosterone 72 ng/dl (v.n. < 20);
- 17- α -OH-Progesterone 250 ng/dl (v.n. < 80);
- DEAS 790 mcg/dl (v.n. < 500-600 mcg/dl);
- glicemia 89 mg/dl.

Aumento del cortisolo libero urinario, ACTH basale soppresso, testosterone e DEAS solo moderatamente elevati indicano un ipercortisolismo associato a un modesto iperandrogenismo (sia clinico che di laboratorio), e pertanto fanno sospettare un'origine surrenalica e non ipofisaria dell'ipercortisolismo. In effetti l'imaging delle logge surrenaliche (ecografia, poi RM) documenta una neoformazione del diametro di 5 cm nel contesto del surrene sinistro, senza caratteri infiltrativi e senza lesioni extrasurrenaliche.

Si decide per l'intervento chirurgico: allo scopo di prevenire un ipocortisolismo acuto da sospensione brusca della secrezione di cortisolo, viene iniziata nel periodo perioperatorio una terapia cortisonica a dosi sostitutive, che viene sospesa 40 giorni dopo l'intervento. La bambina viene sottoposta a intervento di surrenectomia sinistra per via laparoscopica. L'esame istologico conferma la natura benigna della lesione (adenoma corticale del surrene).

Si assiste a graduale scomparsa, nel giro di pochi mesi, del fenotipo cushingoide;

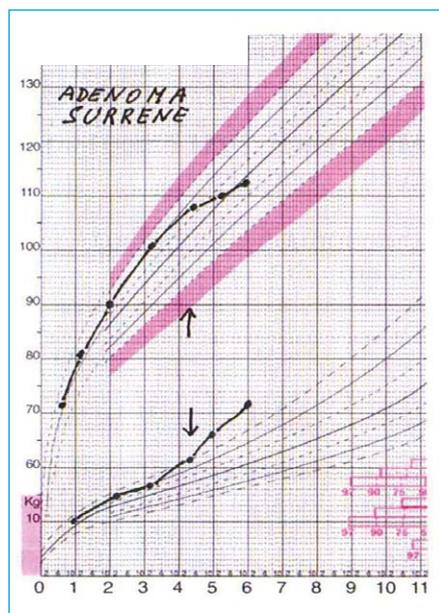


Figura 1. Nel corso di 2 anni la curva di crescita staturale subisce una netta deflessione mentre è evidente l'incremento ponderale.

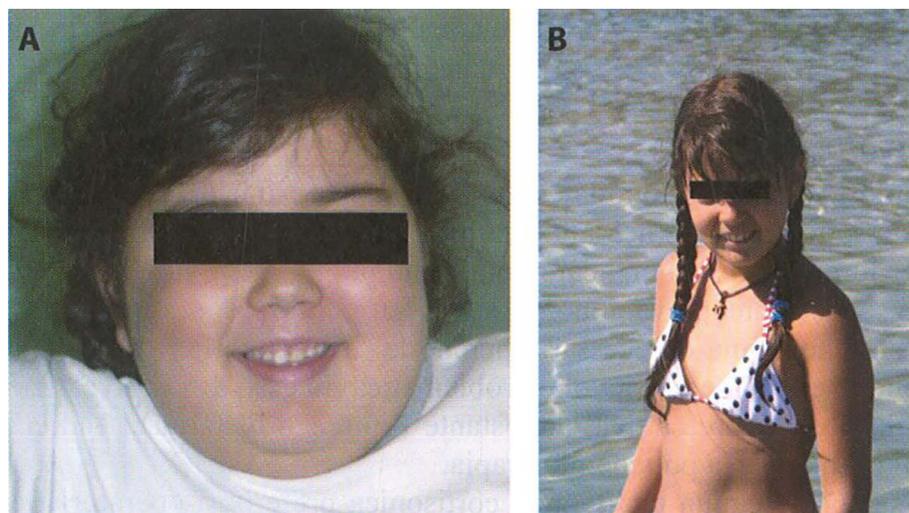


Figura 2. Arianna, affetta da adenoma surrenalico, prima (A) e dopo (B) l'intervento di surrenectomia.

TABELLA 1. Esami nel sospetto di obesità di origine endocrina

FT4, TSH × ipotiroidismo
IGF-1 × deficit di GH
Calcemia, fosforemia, PTH × pseudoipoparatiroidismo tipo 1a
Cortisolo libero urinario × sindrome di Cushing
Cortisolemia e ACTH basali × sindrome di Cushing
Visita genetica con eventuale test di metilazione di 15q11-q13 × sindrome di Prader-Willi

si verificano inoltre una crescita di recupero con ritorno a una statura in linea con il bersaglio genetico, e la regressione dell'obesità (Figura 2). Il test all'ACTH, eseguito per due volte, documenta una normale secrezione di cortisolo basale e dopo stimolo, nonostante l'asportazione di uno dei due surreni.

Nel corso del follow-up, durato 12 anni, la paziente non ha presentato recidive, l'accrescimento staturo-ponderale è stato regolare, con raggiungimento di statura finale di cm 167, in linea con il bersaglio genetico; lo sviluppo puberale si è verificato in epoca fisiologica, con menarca a 12 anni.

Arianna ha ora 18 anni e pratica da alcuni anni sport a livello agonistico.

Ipercortisolismo in età pediatrica: di cosa si tratta?

L'ipercortisolismo in età pediatrica nella maggioranza dei casi è di origine esogena, per somministrazione prolungata di un cortisonico, di regola per via orale. Anche una prolungata somministrazione topica per via cutanea (ma non aerosolica), può esserne la causa. L'ipercortisolismo endogeno è invece molto raro in età pediatrica. Nei primi 5 anni di vita (è stato osservato anche nel primo anno di vita) prevalgono le forme di origine surrenalica, mentre in età peripuberale e adolescenziale quelle di origine ipofisaria (malattia di Cushing, o sindrome di Cushing ACTH-dipendente). Rarissime in età pediatrica le forme da ACTH ectopico o da displasia nodulare surrenalica (Tabella 2).

L'adenoma e il carcinoma del surrene sono la causa più frequente dell'ipercortisolismo, isolato o associato a iperandrogenismo. L'adenoma del surrene è caratterizzato, dal punto di vista clinico, dalla prevalenza dei segni di ipercortisolismo, mentre sono assenti o modesti quelli da iperandrogenismo. Al contrario, nel carcinoma di solito sono preminenti le manifestazio-

ni cliniche dell'iperandrogenismo, con livelli di androgeni molto elevati. L'imaging aiuta a differenziare le due condizioni, anche se la diagnosi definitiva è istologica.

La diagnosi di ipercortisolismo viene posta, seppure con qualche difficoltà, con indagini di laboratorio. Un buon test di screening è la misurazione del cortisolo libero urinario nelle urine delle 24 ore, indice della secrezione complessiva di cortisolo nell'arco della giornata. I risultati di laboratorio vanno sempre confermati per 2-3 volte e i valori trovati, per essere significativi, devono essere molto superiori al limite massimo del range di normalità in quanto un loro modesto aumento si può trovare anche nel soggetto obeso. Inoltre si deve considerare che il test risulta falsamente negativo in circa il 10% dei casi. Il dosaggio dell'ACTH basale orienta invece verso la diagnosi di sede dell'ipercortisolismo: livelli soppressi (< 5 pg/ml) indicano una ipersecrezione autonoma di cortisolo surrenalico, mentre livelli "inappropriatamente normali" o elevati sono suggestivi dell'origine ipofisaria o ectopica (di solito di natura neoplastica) dell'ipercortisolismo.

Esami di conferma sono: il test di soppressione con desametasone (si dosa il cortisolo alle h 8.00 dopo assunzione di desametasone alle h 23.00 del giorno precedente e sono patologici livelli di cortisolo > 1,8 mcg/dl); il ritmo circadiano del cortisolo, che va praticato in ambiente ospedaliero e sono diagnostici valori di cortisolemia alle h 23.00 > 5-7,5 mcg/dl, e comunque > 50% del valore della mattina.

Tuttavia anche questi due test possono a volte dare risposte falsamente positive o negative per cui, in caso di dubbio, si deve ricorrere a test più complessi (test di soppressione con basse o alte dosi di desametasone, test di stimolazione dell'ACTH con CRH), cateterismo dei seni petrosi per la forma ACTH-dipendente, necessario per documentare la sede del microadenoma ipofisario – parte destra *vs* parte sinistra.

La prognosi dell'adenoma surrenalico è benigna; non si verificano recidive. Prima dell'intervento chirurgico la produzione eccessiva di cortisolo da parte del tumore sopprime la secrezione endogena di ACTH, e di conseguenza la secrezione di cortisolo da parte del surrene sano, per cui è necessaria una terapia con cortisonici a dosi sostitutive nel periodo perioperatorio, da prolungare per alcune settimane dopo l'intervento. Successivamente la presenza di un solo surrene normofunzionante è

TABELLA 2. Cause di sindrome di Cushing in età pediatrica

Ipofisarie
- Microadenoma, macroadenoma ipofisario ACTH secernente (malattia di Cushing)
Surrenaliche
- Adenoma surrenalico
- Carcinoma surrenalico
- Iperplasia surrenalica nodulare bilaterale primaria isolata
- Iperplasia surrenalica nodulare bilaterale in corso di condizioni sindromiche (S. McCune-Albright, Complesso Carney, MEN-1)
Ectopiche
- Secrezione ectopica di ACTH da parte di carcinoidi o tumori maligni
- Secrezione ectopica di CRH da parte di carcinoidi o tumori maligni
Iatrogene
- Terapia prolungata con corticosteroidi per via sistemica o cutanea
- Factitia

sufficiente ad assicurare una normale attività surrenalica. La ripresa della crescita staturale permette nella maggioranza dei pazienti di raggiungere una statura finale nell'ambito del bersaglio genetico, anche se in alcuni pazienti si osserva uno scarso incremento staturale per 1-2 anni dopo la guarigione per la persistenza di inibizione, da parte dell'eccesso di cortisolo, dell'asse GH-IGF-1. In genere lo sviluppo puberale è regolare.

Cosa abbiamo imparato?

- 1 L'associazione di scarsa velocità di crescita e aumento progressivo del peso corporeo è una caratteristica auxologia tipica della sindrome di Cushing.
- 2 Alcuni esami di screening, di facile esecuzione, permettono la conferma del sospetto clinico di ipercortisolismo, isolato o associato a iperandrogenismo, e di distinguerne l'origine surrenalica o ipofisaria.
- 3 L'associazione dell'ipercortisolismo con manifestazioni cliniche e biochimiche di iperandrogenismo indica l'origine surrenalica dell'ipercortisolismo e orienta verso il carcinoma, anche se la diagnosi definitiva è istologica.

✉ brunetto_boscherini@fastwebnet.it

Sandrini R, Ribeiro RC, Delacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2027-31.

Lodish MB, Keil MF, Stratakis. Cushing's syndrome in Pediatrics: an Update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(2):451-62.