

Un'insolita gastroenterite

Lorenzo, bambino di 7 anni, accede in PS per iperpiressia (38°), cefalea frontale, dolore addominale e ripetuti episodi di vomito non alimentare. I genitori riferiscono comparsa nei mesi precedenti di episodi di febbre e cefalea, seguiti da 1-2 giorni di vomito non alimentare, inappetenza e scarsa assunzione di liquidi, oltre a perdita di peso (circa 3 kg in 1 mese) e abbondante diuresi con nicturia.

Non alterazioni dello stato di coscienza né episodi convulsivi. Su consiglio del pediatra erano stati effettuati accertamenti che avevano mostrato emocromo, funzionalità epatica, renale e tiroidea nella norma. Erano anche stati eseguiti RAST per alimenti, screening celiachia, coproculture, esame parassitologico feci ed ecografia addome con esito negativo. All'arrivo in PS Lorenzo è ipoteso (PA in clinostatismo 70/40 mmHg) e tachicardico (FC 127 bpm). L'esame obiettivo neurologico è negativo. Agli esami ematici: Na 111 mmol/L, K 7.35 mmol/L, creatinina 1.02 mg/dl, GB 6520/μl (vn 4800-12100) (Neutrofili 1514/μl – Linfociti 4478/μl), PCR 92 mg/dL, glicemia 79 mg/dl. Lorenzo viene reidratato con fisiologica con miglioramento, ma non risoluzione del quadro clinico ed elettrolitico e trasferito in Pediatria dove i curanti notano un colorito cutaneo bronzino con aree ipercromiche a livello di ginocchia, gomiti, dorso piede dx e regione mediale coscia dx e richiedono consulenza endocrinologica. Il bambino, quindi, è sottoposto a dosaggio sierico di ACTH, che risulta di 4606 ng/L (vn < 46 ng/L), e di cortisolo, che dà un valore di 5.3 μ/dL (vn 4.8-19.5). Viene posta diagnosi di iposurrenalismo primitivo ed iniziata terapia sostitutiva con cortisone acetato, fludrocortisone ed idratazione. Vengono eseguiti esami di II livello per definire l'eziologia del quadro clinico, tra cui dosaggio degli Ab anti-21 idrossilasi, risultati assenti, del 17-OH progesterone (0.11 ng/ml, con vn 0-2) e TAC addome, senza evidenza di tumefazioni surrenaliche.

Qual è l'esame da richiedere successivamente per l'inquadramento eziologico?

1. *RMN encefalo con e senza mdc*
2. *Analisi genetica per il gene ABCD1*
3. *Dosaggio acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA)*
4. *Screening altre autoimmunità nell'ambito di Sindrome Polighiandolare Autoimmune*

La risposta esatta è la n3

Dosaggio acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA)

Perché:

In tutti i pazienti maschi (in particolare i bambini) che sviluppano iposurrenalismo primario deve essere infatti esclusa l'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD).

L'ALD è la più comune patologia perossisomiale e provoca demielinizzazione cerebrale e disfunzione assonale. E' una malattia rara (MIM 300100), con un'incidenza di circa 1 su 17,000 nuovi nati. È causata da mutazioni del gene ABCD1 localizzato sul cromosoma X. Il gene ABCD1 codifica per ALDP, una proteina perossisomiale transmembrana coinvolta nel trasporto degli esteri VLCFA-CoA dal citosol all'interno dei perossisomi. Il deficit di ALDP determina la compromissione del processo di beta-ossidazione di VLCFA con conseguente accumulo di esteri di VLCFA-CoA all'interno del citosol, apoptosi e atrofia cellulare. In particolare questo si verifica a livello della sostanza bianca cerebrale, dei gangli delle radici dorsali del midollo spinale, della corteccia surrenalica e nelle cellule di Leydig del testicolo, con comparsa di una leucodistrofia cerebrale infiammatoria rapidamente progressiva (ALD cerebrale) e/o di una mieloneuropatia lentamente progressiva e/o di malattia di Addison, con quadri diversi a seconda dell'età di insorgenza e delle diverse manifestazioni cliniche (complesso ALD/AMN).

L'ALD/AMN è una patologia in genere progressiva, ma che ha grande variabilità ed imprevedibilità

clinica. Alla nascita i pazienti sono asintomatici. L'insufficienza surrenalica è la prima manifestazione della malattia nel 30-40% dei casi e può anche rimanere isolata (o accompagnata solo da mielopatia in età avanzata) nell'8-10% dei casi. In circa la metà dei pazienti si manifesta entro i 10 anni in età, in un altro 30% tra i 10 ed i 40 anni. I sintomi cerebrali possono comparire sia nell'infanzia che nell'età adulta e possono talvolta rappresentare il primo segno di malattia oppure insorgere in un quadro già presente di iposurrenalismo. Una diagnosi precoce di X-ALD cerebrale in un bambino con m. di Addison non altrimenti spiegato permette di effettuare trattamenti precoci, che possono grandemente migliorare sia l'outcome neurologico che la sopravvivenza.

Nel caso di Lorenzo, una volta escluse le cause più frequenti di iposurrenalismo primitivo come l'autoimmunità, il deficit di 21-idrossilasi e lesioni surrenaliche, l'ALD diventa l'ipotesi eziopatogenetica più probabile.

L'iter diagnostico nel sospetto di ALD/AMN parte dal dosaggio delle concentrazioni di VLCFA nel plasma, elevate in tutti i maschi affetti (risposta 3 corretta). Solo successivamente viene richiesta conferma diagnostica tramite analisi genetica per la mutazione del gene ABCD1 (risposta 2 non corretta).

Anche in assenza di manifestazioni neurologiche, i pazienti devono poi essere indirizzati a sottoporsi a periodiche RMN encefalo e visite neurologiche per individuare precocemente la conversione ad una ALD cerebrale. Il solo neuroimaging non è tuttavia sufficiente per escludere una diagnosi di ALD dal momento che l'insufficienza surrenalica può essere all'esordio l'unica manifestazione della malattia (risposta 1 non corretta).

Non risulta invece utile in fase diagnostica eseguire lo screening delle patologie autoimmuni nell'ambito di PGA, una volta esclusa l'origine autoimmune di iposurrenalismo (Risposta 4 non corretta).

Bibliografia di riferimento

1. Engelen M, Kemp S, de Visser M et al.: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 13; 7:51
2. Kemp, S., Huffnagel, I., Linthorst, G. et al.: Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 12 (10): 606–615, 2016.
1. 3 Zhu J., Eichler F., Biffi A. et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev.*41(4):577–93, 2020.
3. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2), 364–389 2016.
4. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R et al The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-linked Adrenoleukodystrophy: an international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (1) , 118–126, 2019
5. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ et al International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients with Adrenoleukodystrophy. A consensus-based approach: *Neurology*, 99 (21):940-951, 2022
6. Marco Cappa. Adrenoleucodistrofia: l'evoluzione della terapia. *L'Endocrinologo* 23:168-175, 2023

Autori

Mirco Armenti, mirco.armenti@unimi.it

Giada Rossi, giada.rossi@unimi.it

Eriselda Profka, eriselda.profka@policlinico.mi.it

Università degli Studi di Milano

SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano