

## Un caso di ipoglicemia neonatale

Anna, primogenita di genitori non consanguinei, nasce da parto eutocico a 35+2 SG. Alla nascita il suo peso è 3100 grammi (90°-97° percentile) e l'APGAR score è pari a 8 alla prima valutazione (1') e a 9 alla seconda (5'). Durante la prima visita si evidenziano ipertrofia clitoridea, ipertrofia e ipercromica delle grandi labbra, seno-urogenitale comune (stadio III secondo la classificazione di Prader) e, inoltre, una plica nucale leggermente aumentata e una chiazza violacea a livello del dorso.

In considerazione della prematurità, Anna viene trasferita in termoculla con indicazione a monitoraggio glicemico e dei parametri vitali. A due ore dalla nascita viene eseguito il primo controllo glicemico che rileva una severa ipoglicemia pari a 14 mg/dL su EGA e a 10 mg/dL su DTX. Anna è asintomatica, tuttavia, la sua ipoglicemia viene prontamente corretta con un bolo di glucosata al 10% al dosaggio di 2 mL/kg e successiva infusione di soluzione glucoaminoacidica al dosaggio di 60 mL/kg.

Nel sospetto di iperplasia surrenalica congenita viene richiesta consulenza endocrinologica. In considerazione del quadro clinico e della presenza di ipoglicemie si pone indicazione ad eseguire esami ormonali e profilo elettrolitico urgente senza attendere l'esecuzione dello screening neonatale per l'iperplasia surrenalica congenita raccomandato tra le 48 e le 72 ore dalla nascita.

Agli esami ematochimici: ACTH 468 pg/mL (vn < 46 pg/mL), 17OHP 35.7 ng/dL (vn per SG 35°-36° 1.7-74 mcg/L; vn per PN 3000-3499 0.7-59 mcg/L), cortisolo 1.11 mcg/dL (vn 4.8-19.5 mcg/dL), Na 132 mmol/L, K 7.5 mmol/L, aldosterone 647 pg/mL (vn 22-353 pg/mL), renina 98.000 uIU/mL (vn 4.4-46.1 uIU/mL), ARR < 0.001.

A completamento viene richiesto inoltre esame del cariotipo (46XX) e ecografia addome (aspetto cerebriforme del surrene destro in possibile iperplasia, rilievo meno evidente a sinistra, visualizzato l'utero in sede mediana, non visualizzati gli annessi)

### Qual è l'approccio terapeutico migliore per trattare l'ipoglicemia in Anna?

- 1) *Idrocortisone al dosaggio di 10 mg/m<sup>2</sup>, Fludrocortisone 0.1 mg/die ed eventualmente NaCl*
- 2) *sola infusione con soluzione fisiologica per mantenere normali valori elettrolitici*
- 3) *prima di impostare qualsiasi terapia occorre eseguire prelievo per analisi genetica per valutare il gene CYP21A2 e avere certezza diagnostica*
- 4) *Idrocortisone al dosaggio di 10 mg/m<sup>2</sup>*

La risposta esatta è la n1

Idrocortisone al dosaggio di 10 mg/m<sup>2</sup> e Fludrocortisone 0.1 mg/die ed eventualmente NaCl.

#### Perché:

Il quadro clinico e gli esami ematochimici eseguiti da Anna sono compatibili con il sospetto diagnostico posto alla nascita di iperplasia surrenalica congenita (CAH). All'interno della definizione di CAH rientrano tutti quei rari disordini a trasmissione autosomica recessiva caratterizzati da deficit di enzimi implicati nella biosintesi degli ormoni steroidei surrenalici. Le CAH sono anche dette sindromi adrenogenitali in quanto molti deficit enzimatici sono responsabili dei disordini della differenziazione sessuale a causa dell'ambiguità genitale che determinano nei neonati di sesso

femminile. Il deficit enzimatico più frequente è quello dell'enzima 21-idrossilasi (prevalenza del 90-95%) responsabile dell'idrossilazione del 17OH-progesterone a 11-desossicortisolo e del progesterone a desossicorticosterone nella via di sintesi del cortisolo e dell'aldosterone.

Storicamente, in base al grado di compromissione enzimatica, si distinguono una forma classica e una forma non classica. La prima, ad esordio neonatale con prevalenza di 1: 14.000-1: 18.000 nati, è a sua volta suddivisa in forma classica con perdita di sali (attività enzimatica assente o comunque < 1-2% con deficit sia di cortisolo che di aldosterone) e in forma virilizzante semplice (attività enzimatica tra il 2 ed il 10%). La seconda, invece, ha esordio più tardivo grazie ad una attività enzimatica residua variabile dal 20 al 50%. Oggi, tuttavia, si tende a considerare le varianti alleliche di CYP21A2 e le loro manifestazioni fenotipiche più come un continuum piuttosto che due entità cliniche distinte.

Il blocco enzimatico comporta un'alterata sintesi di cortisolo che determina un'aumentata secrezione di ACTH. Gli aumentati livelli di ACTH determinano un'iperstimolazione della ghiandola surrenalica con conseguente iperplasia e accumulo dei precursori ormonali che vengono deviati verso la biosintesi di ormoni sessuali già a partire dalla 7° settimana gestazionale.

Anna alla nascita presenta elevati livelli di ACTH e renina, basse concentrazioni di cortisolo e aldosterone, ha manifestazioni di iposurrenalismo (ipoglicemia) anche se non ancora vomito, perdita di peso e letargia che compaiono tipicamente più tardivamente tra il 7° e il 14° giorno di vita, presenta virilizzazione dei genitali esterni ed alterazioni elettrolitiche (iposodiemia e iperkaliemia). I livelli di 17OHP risultano ancora nei limiti per età gestazionale ma è importante osservare che il dosaggio di 17OHP ha dei possibili *bias* nel neonato: Il valore del 17-OHP può infatti variare nei primi giorni di vita e lo screening può avere esito differente a seconda del giorno di raccolta del prelievo ematico. Nei neonati sani i valori di 17-OHP sono elevati alla nascita e diminuiscono rapidamente nei primi giorni di vita, mentre nei bambini affetti da SAG i valori di 17-OHP aumentano progressivamente nel tempo. Pertanto, il dosaggio nei primi due giorni di vita ha una bassa accuratezza diagnostica e i programmi di screening neonatale raccomandano che il prelievo avvenga tra le 48 e le 72 ore di vita. Altri aspetti che influenzano l'accuratezza dello screening sono l'età gestazionale e il peso neonatale, in quanto i valori di 17-OHP in neonati sani sono inversamente proporzionali a questi due parametri. E' noto come i neonati prematuri o con basso peso tendano ad avere concentrazioni più elevate di 17OHP rispetto ai neonati a termine a causa del deficit funzionale di molteplici enzimi della steroidogenesi surrenalica. Per tale motivo, nei neonati nati prima della 37° SG è previsto un secondo dosaggio del 17OHP a 14 giorni dalla nascita. La metodica di laboratorio più utilizzata per il dosaggio di 17OHP è l'immunofluorescenza. Tale metodica si associa, tuttavia, a un basso valore predittivo positivo a causa dell'elevato numero di risultati falsamente positivi. Per ovviare a queste problematiche le linee guida consigliano di utilizzare il dosaggio del 21-desossicortisolo (metabolita del 17OHP) o, ancora meglio, di un più completo profilo steroideo surrenalico mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (HPLC-MS/MS).

Gli esami basali e il quadro clinico di Anna sono fortemente suggestivi per una sindrome adrenogenitale secondaria a deficit di 21-idrossilasi con perdita di sali. In questi casi, il trattamento ormonale sostitutivo deve essere iniziato il prima possibile per evitare l'esito letale legato al rischio di crisi iposurrenalica. L'esame genetico va sempre eseguito per guidare il trattamento data la correlazione genotipo-fenotipo, per il counselling familiare e per escludere altre forme più rare di CAH, ma non deve in alcun modo ritardare l'inizio della terapia (risposta 3 errata).

L'esame genetico del gene CYP21A2 di Anna ha permesso di identificare la presenza di due mutazioni (c.290-13A/C>G e c.952C>T), entrambe associate alla Forma Classica con Perdita di Sali del deficit di 21-idrossilasi.

Le linee guida raccomandano un'adeguata terapia sostitutiva con Idrocortisone al dosaggio di 10-15 mg/m<sup>2</sup>/die e Fludrocortisone al dosaggio di 0.05-0.2 mg/die. Per il primo anno di vita, soprattutto se il bambino è allattato al seno, si può rendere necessaria una supplementazione con sodio cloruro (1-2 gr/die) che viene data ai pasti (risposta 1 corretta) in quanto il sodio contenuto nel latte materno è solitamente insufficiente a compensare la perdita di sodio.

Il solo trattamento sostitutivo con Idrocortisone o, la somministrazione di sola soluzione fisiologica, non consente una stabilizzazione del quadro clinico ed elettrolitico (risposte 2 e 4 errate).

### **Bibliografia di riferimento**

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al, Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(11):4043-4088.
2. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed F et al Congenital Adrenal Hyperplasia- Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management, Endocr Rev.
3. Auer MK, Nordenström A et al. Congenital adrenal hyperplasia, Lancet, 2023; 401(10372):227-244; 43(1): 91-159.
4. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(7):3904-3907.
5. Held PK, Bird AM and Heather NL Newborn screening for congenital Adrenal Hyperplasia: Review of factors affecting screening accuracy Int J Neonatal Screen. 2020; 6:67

Autori

Valentina Collini, [valentina.collini@unimi.it](mailto:valentina.collini@unimi.it)

Veronica Lotito, [veronica.lotito@unimi.it](mailto:veronica.lotito@unimi.it)

Eriselda Profka, [eriselda.profka@policlinico.mi.it](mailto:eriselda.profka@policlinico.mi.it)

Università degli Studi di Milano

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