La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine

La diagnostica di laboratorio delle malattie del surrene. Raccomandazioni pratiche per l'insufficienza surrenalica primaria. Laboratory diagnostics of adrenal diseases. Practice guidelines for primary adrenal insufficiency. SHORT TITLE: La diagnostica di laboratorio dell'insufficienza surrenalica primaria

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	RIME-D-16-00028R1
Full Title:	La diagnostica di laboratorio delle malattie del surrene. Raccomandazioni pratiche per l'insufficienza surrenalica primaria. Laboratory diagnostics of adrenal diseases. Practice guidelines for primary adrenal insufficiency. SHORT TITLE: La diagnostica di laboratorio dell'insufficienza surrenalica primaria
Article Type:	Review (Rassegna)
Section/Category:	Clinincal Section
Keywords:	Insufficienza surrenalica; Cortisolo sierico totale; Indice di cortisolo libero; Cortisolo salivare del mattino; Corticotropina; Test da stimolo con corticotropina Adrenal insufficiency; Serum Total Cortisol; Free Cortisol Index; Morning Salivary Cortisol; ACTH; ACTH test
Corresponding Author:	Federica D'Aurizio, M.D. S.Maria degli Angeli Hospital, AAS5, Pordenone Pordenone, Pordenone ITALY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	S.Maria degli Angeli Hospital, AAS5, Pordenone
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Federica D'Aurizio, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Federica D'Aurizio, M.D.
	Renato Tozzoli
	Romolo M. Dorizzi
	Vincenzo Brescia
	Antonio Fortunato
	Ottavia Porzio
	Marina Vitillo
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	Riassunto L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica, potenzialmente pericolosa per la vita, determinata dalla diminuita produzione o azione degli ormoni glucocorticoidi, accompagnata o meno da carenza di mineralcorticoidi o androgeni surrenalici. È dovuta a un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per cause surrenaliche [insufficienza surrenalica primaria (ISP) o morbo di Addison], ipofisarie (insufficienza surrenalica secondaria) o ipotalamiche (insufficienza surrenalica terziaria). La prevalenza dell'ISP in Europa è di circa 100 casi per milione, l'incidenza 5 casi per milione/anno, con una frequenza maggiore nella quarta decade di vita e nel sesso femminile. Oggi l'82% dei casi di ISP ha eziologia autoimmune, il 9% infettiva e il 9%

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	da altre cause. L'IS si differenzia in una forma acuta, che costituisce un'emergenza clinica con le manifestazioni proprie dello shock ipovolemico, e una forma cronica, caratterizzata da sintomi e segni che si aggravano progressivamente in base al grado e alla velocità di distruzione del surrene: astenia generalizzata, anoressia, calo ponderale, ipotensione, ipoglicemia, iperpigmentazione cutanea, amenorrea e diminuzione della libido, anemia e depressione. Le presenti raccomandazioni pratiche della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio riprendono quelle dell'Endocrine Society del 2016 preparate utilizzando il sistema Grade. Le raccomandazioni principali ribadiscono che: 1) la misura basale di cortisolo sierico totale (CST) o l'indice di cortisolo libero (ICL) o il cortisolo salivare del mattino (CSM), associati alla misura della corticotropina (ACTH), rappresentano i test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale); 2) rilevare un valore elevato di renina attiva, associato a un valore basso-normale di aldosterone suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 3) rilevare un valore basso di DHEAS suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 4) rilevare un valore di CST < 140 nmol/L (50 µg/L) o di ICL inferiore a 12 o di CSM inferiore a 4.1 nmol/L (1.5 µg/L), associata ad un valore di ACTH superiore a 2 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento metodo-dipendente, è fortemente indicativa di ISP; 5) la conferma diagnostica di ISP va effettuata con il test dinamico all'ACTH a dose standard. Summary Adrenal insufficiency (AI) is a potentially life-threatening clinical condition caused by decreased production or action of glucocorticoid hormones, with or without deficiency of mineralocorticoid or adrenal androgens. It is due to an alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, for adrenal causes [primary adrenal insufficiency (PAI) or Addison's disease], pituitary (secondary adrenal insufficiency) or hypothalamic (tertiary adrenal insufficiency). The prevalence of PAI in Europe is about 100 cases per million/year, the incidence is 5 cases per million/year, with a higher frequency in the fourth decade of life and in females. Today 82% of the PAI cases have autoimmune etiology, 9% infectious and 9% other causes. The AI differs in an acute form, which is a medical emergency with hypovolemic shock and a chronic form, characterized by symptoms and signs that gradually worsen depending on the degree and speed of adrenal destruction: generalized weakness, anorexia, weight loss, hypotension, hypoglycemia, skin hyperpigmentation, amenorrhea and decreased libido, anemia and depression. These practical recommendations of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine are consistent with those prepared in 2016 by the Endocrine Society using the GRADE system. The main recommendations reaffirm that: 1) the baseline measurement of Serum Total Cortisol (STC) or the Free Cortisol Index (FCI) or Morning Salivary Cortisol (MSC), associated with Adrenocorticotropin Hormone (ACTH), represent the entrance test for the diagnosis of PAI (baseline combined test); 2) a high value of active renin, associated with a low-normal value of aldosterone should be confirmed by the baseline test combined; 3) a low value of DHEAS should be confirmed by the baseline combined test; 4) a value of STC < 140 nmol/L (50 µg/L)/FCI lower than 12/MSC lower than 4.1 nmol/L (1.5 µg/L), associated with ACTH value greater than two times the upper limit of method-dependent reference, strongly indicates PAI; 5) the diagnostic confirmation of PAI must be done with ACTH test (standard dose).

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Manuscript Click here to download Manuscript Testo REV.doc

Click here to view linked References

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE DEL SURRENE. RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER L'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

Laboratory diagnostics of adrenal diseases. Practice guidelines for primary adrenal insufficiency

Federica D'Aurizio[1], Renato Tozzoli[2], Romolo Marco Dorizzi[3], Vincenzo Brescia[4], Antonio Fortunato[5], Ottavia Porzio[6], Marina Vitillo[7], per il Gruppo di Studio Endocrinologia e Malattie del Metabolismo (GdS-EMM) della SIPMeL

[1]Laboratorio Unico Interaziendale, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, Italia

[2]Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone, Italia

[3]UOC Patologia Clinica, AUSL della Romagna, Pievesestina di Cesena (FC), Italia

[4]UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Pia Fondazione di Culto e Religione Card. G. Panico, Tricase (LE), Italia

[5]UOC Patologia Clinica, Area Vasta 5 ASUR Marche, Italia

[6]UOC Laboratorio Analisi, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma e Dipartimento Medicina Sperimentale, Università di Tor Vergata, Roma, Italia

[7]UOC Patologia Clinica, Ospedale San Filippo Neri, Roma, Italia

Autore per la corrispondenza
Federica D'Aurizio
Laboratorio Unico Interaziendale, sede di Udine
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Sede Operativa: P.le Santa Maria della Misericordia, 5
33100 Udine, Italia
Tel. +39 0432-552404 Fax +39 0432-559976
E-mail: federica.daurizio@asuiud.sanita.fvg.it

Nota

Altri componenti del GdS-EMM della SIPMeL: B. Caruso, E. Ciotoli, C. Cocco, A. Ferrari, D. Foti, G. Giannone, L. Giovanella, M. Herrmann, G. Ozzola, L. Pecoraro, E. Stenner, E. Toffalori

Riassunto

L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica, potenzialmente pericolosa per la vita, determinata dalla diminuita produzione o azione degli ormoni glucocorticoidi, accompagnata o meno da carenza di mineralcorticoidi o androgeni surrenalici. È dovuta a un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per cause surrenaliche [insufficienza surrenalica primaria (ISP) o morbo di Addison], ipofisarie (insufficienza surrenalica secondaria) o ipotalamiche (insufficienza surrenalica terziaria). La prevalenza dell'ISP in Europa

è di circa 100 casi per milione, l'incidenza 5 casi per milione/anno, con una frequenza maggiore nella quarta decade di vita e nel sesso femminile. Oggi l'82% dei casi di ISP ha eziologia autoimmune, il 9% infettiva e il 9% da altre cause. L'IS si differenzia in una forma acuta, che costituisce un'emergenza clinica con le manifestazioni proprie dello *shock* ipovolemico, e una forma cronica, caratterizzata da sintomi e segni che si aggravano progressivamente in base al grado e alla velocità di distruzione del surrene: astenia generalizzata, anoressia, calo ponderale, ipotensione, ipoglicemia, iperpigmentazione cutanea, amenorrea e diminuzione della libido, anemia e depressione. Le presenti raccomandazioni pratiche della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio riprendono quelle dell'*Endocrine Society* del 2016 preparate utilizzando il sistema Grade. Le raccomandazioni principali ribadiscono che: 1) la misura basale di cortisolo sierico totale (CST) o l'indice di cortisolo libero (ICL) o il cortisolo salivare del mattino (CSM), associati alla misura della corticotropina (ACTH), rappresentano i test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale); 2) rilevare un valore elevato di renina attiva, associato a un valore basso-normale di aldosterone suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 3) rilevare un valore basso di DHEAS suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 4) rilevare un valore di CST < 140 nmol/L (50 μg/L) o di ICL inferiore a 12 o di CSM inferiore a 4.1 nmol/L (1.5 μg/L), associata ad un valore di ACTH superiore a 2 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento metodo-dipendente, è fortemente indicativa di ISP; 5) la conferma diagnostica di ISP va effettuata con il test dinamico all'ACTH a dose *standard*.

Parole chiave
Insufficienza surrenalica
Cortisolo sierico totale
Indice di cortisolo libero
Cortisolo salivare del mattino
Corticotropina
Test da stimolo con corticotropina

Summary

Adrenal insufficiency (AI) is a potentially life-threatening clinical condition caused by decreased production or action of glucocorticoid hormones, with or without deficiency of mineralocorticoid or adrenal androgens. It is due to an alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, for adrenal causes [primary adrenal insufficiency (PAI) or Addison's disease], pituitary (secondary adrenal insufficiency) or hypothalamic (tertiary adrenal insufficiency). The prevalence of PAI in Europe is about 100 cases per million/year, the incidence is 5 cases per million/year, with a higher frequency in the fourth decade of life and in females. Today 82% of the PAI cases have autoimmune etiology, 9% infectious and 9% other causes. The AI differs in an acute form, which is a medical emergency with hypovolemic shock and a chronic form, characterized by symptoms and signs that gradually worsen depending on the degree and speed of adrenal destruction: generalized weakness, anorexia, weight loss, hypotension, hypoglycemia, skin hyperpigmentation, amenorrhea and decreased libido, anemia and depression. These practical recommendations of the Italian

Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine are consistent with those prepared in 2016 by the Endocrine Society using the GRADE system. The main recommendations reaffirm that: 1) the baseline measurement of Serum Total Cortisol (STC) or the Free Cortisol Index (FCI) or Morning Salivary Cortisol (MSC), associated with Adrenocorticotropin Hormone (ACTH), represent the entrance test for the diagnosis of PAI (baseline combined test); 2) a high value of active renin, associated with a low-normal value of aldosterone should be confirmed by the baseline test combined; 3) a low value of DHEAS should be confirmed by the baseline combined test; 4) a value of STC < 140 nmol/L (50 μg/L)/FCI lower than 12/MSC lower than 4.1 nmol/L (1.5 μg/L), associated with ACTH value greater than two times the upper limit of method-dependent reference, strongly indicates PAI; 5) the diagnostic confirmation of PAI must be done with ACTH test (standard dose).

Key words

Adrenal insufficiency
Serum Total Cortisol
Free Cortisol Index
Morning Salivary Cortisol
ACTH
ACTH test

1. Inquadramento clinico

L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica, potenzialmente pericolosa per la vita, determinata dalla diminuita produzione o azione degli ormoni glucocorticoidi, accompagnata o meno da carenza di mineralcorticoidi o androgeni surrenalici [1]. È dovuta a un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per cause surrenaliche [insufficienza surrenalica primaria (ISP) o morbo di Addison], ipofisarie [insufficienza surrenalica secondaria (ISS)] o ipotalamiche [insufficienza surrenalica terziaria (IST)] [1].

L'IS, descritta per la prima volta da Thomas Addison nel 1855 [2], si differenzia in una forma acuta, che costituisce un'emergenza clinica con le manifestazioni proprie dello *shock* ipovolemico, e una forma cronica, caratterizzata da sintomi e segni che si aggravano progressivamente in base al grado e alla velocità di distruzione del surrene: astenia generalizzata, anoressia, calo ponderale, ipotensione, ipoglicemia, iperpigmentazione cutanea, amenorrea e diminuzione della libido, anemia e depressione (tabella 1) [3].

In Europa, la prevalenza dell'ISP è di circa 100 casi per milione, l'incidenza 5 casi per milione/anno, con una frequenza maggiore nella quarta decade di vita e nel sesso femminile [4, 5]. La tubercolosi surrenalica è stata fino al 1950 la principale causa di ISP, ma attualmente l'eziologia autoimmune ne ha occupato il posto: in una serie di pazienti studiati nel corso di 40 anni, l'eziologia autoimmune è risultata responsabile dell'82% dei casi, la forma infettiva del 9% dei casi e ad altre cause è riconducibile il restante 9% [6].

L'ISS è più frequente della primaria, con una prevalenza stimata di circa 300 casi per milione, e deriva da ogni condizione che interessa l'ipofisi e interferisce con la secrezione di corticotropina (ACTH).

L'IST deriva da processi che coinvolgono l'ipotalamo e interferiscono sulla secrezione della corticoliberina o dell'arginina-vasopressina o di entrambe [5]; la causa più frequente è la somministrazione di cortisonici ad alte dosi.

2. Diagnosi di laboratorio dell'insufficienza surrenalica primaria

In generale nella diagnosi di IS i principali obiettivi del laboratorio sono tre: 1) dimostrazione di una secrezione inappropriatamente bassa di cortisolo e di altri ormoni surrenalici; 2) definizione della forma di IS (forma primaria, secondaria o terziaria); 3) definizione dell'eziologia.

Per gli scopi del presente documento si farà riferimento alla sola ISP e alla dimostrazione di una secrezione inappropriata degli ormoni cortico-surrenalici e conseguentemente dell'ACTH.

Recentemente una *Task Force*, selezionata dall'*Endocrine Society* (ES), che comprendeva componenti dell'*European Society of Endocrinology* e dell'*American Association for Clinical Chemistry*, ha preparato delle linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ISP utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) per determinare la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze. Raccomandazioni (livello di evidenza 1), suggerimenti (livello di evidenza 2) e differenti qualità di evidenza delle linee guida [7] facevano riferimento a precedenti articoli e revisioni sistematiche [8-10].

2.1 Cortisolo sierico totale

Classicamente l'ISP è diagnosticata dal punto di vista biochimico mediante la misura del cortisolo sierico totale (CST) prima ed eventualmente dopo test da stimolo con ACTH [5, 8, 11].

La definizione dei valori soglia per definire l'insufficienza dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non è semplice, poiché vanno considerati contemporaneamente fattori diversi: a) la secrezione circadiana dell'ormone e, conseguentemente, la necessità di definire precisamente l'ora del prelievo (in letteratura la fascia oraria oscilla tra le ore 8.00 e le ore 9.00 del mattino); b) l'ampia variabilità individuale della normale cortisolemia del mattino (150-750 nmol/L, pari a 54-270 μg/L) [4]; c) la discreta variabilità metodo-dipendente con un *bias* inter-metodo fino a 110 nmol/L sullo stesso campione con un CV medio compreso tra l'11 e il 16% registrato in uno dei più diffusi programmi di Valutazione Esterna della Qualità (Immunocheck, Qualimedlab), dovuta principalmente alla diversa *cross-reattività* dell'anticorpo impiegato con i metaboliti del cortisolo [12-14].

Recentemente è stato suggerito come valore soglia, per definire una condizione di ipocortisolemia totale, la concentrazione di 83 nmol/L (30 μg/L) in un campione di siero delle ore 8.00 [4, 10], anche se altri autori propongono valori fino a 165 nmol/L (60 μg/L) [10, 15-21]. Alla concentrazione più bassa, viene attribuita la maggiore specificità (attorno al 100%), con sensibilità del 40-50%. Le raccomandazioni dell'ES [7] fanno riferimento a un valore intermedio (140 nmol/L o 50 μg/L), sulla base di una metanalisi non recente [22].

Per contro, un valore di CST superiore a 525 nmol/L (190 μg/L) predice una normale attività dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrene; tale *cut-off* esclude l'IS sia negli adulti che nei bambini/adolescenti [22-24]; in

realtà, in letteratura sono proposti valori anche molto diversi tra loro, da 250 a 600 nmol/L (90-217 μg/L) [12, 15, 17, 19, 25-30].

2.2 Cortisolo sierico libero

La misura del CST è fortemente condizionata dalle concentrazioni della sua globulina di trasporto [transcortina o *Cortisol Binding Globulin* (CBG)] e dell'albumina, che possono determinare false positività del CST sia nel caso di basse (infezioni in fase acuta, cirrosi epatica, sindrome nefrosica) che di elevate concentrazioni (uso di estro-progestinici, gravidanza) [18, 31]. In questi casi la misura diretta del cortisolo sierico libero (CSL) è considerata un indicatore migliore rispetto al CST, in grado di fornire informazioni aggiuntive [32, 33]. Tuttavia, la misura del CSL, possibile con metodi di gel filtrazione, ultrafiltrazione, dialisi all'equilibrio, seguiti da metodi immunometrici o da metodi di cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS/MS), non è generalmente disponibile per la complessità e la mancanza di standardizzazione delle procedure analitiche [32-36]. L'impiego di misure indirette è stato proposto largamente negli ultimi anni, soprattutto nei pazienti affetti da malattie severe (*shock* settico, traumi multipli, interventi chirurgici, cirrosi epatica) [11, 20, 37, 38]: la soluzione più utilizzata è il calcolo dell'indice di cortisolo libero (ICL), che richiede solo la determinazione di CST e di CBG (CST/CBG) [18, 39-42]. Un valore di ICL > 12 è in genere espressione di una normale funzione surrenalica [30]. Sono disponibili altre formule che tengono conto anche del ruolo dell'albumina; le più usate sono la formula di Coulens [43] che considera la concentrazione media di albumina e quella di Dorin [44] che prende in esame la misura attuale dell'albumina; queste formule definiscono il cortisolo biodisponibile e sembrano presentare un valore diagnostico superiore rispetto al CST in alcune condizioni cliniche, per esempio lo *shock* settico [45], con notevoli analogie rispetto a quanto avviene per il testosterone biodisponibile nei confronti dell'ormone totale. Tuttavia, l'interpretazione degli indici indiretti risulta spesso difficile per la mancanza di un'adeguata definizione dei valori attesi nei soggetti sani.

2.3 Cortisolo salivare del mattino

Il cortisolo salivare (CS) rappresenta un marcatore surrogato del cortisolo libero, particolarmente utile nelle condizioni di ipercortisolismo, ma viene proposto anche per la valutazione dell'ipocortisolismo [5, 20, 21, 46-49]. Il CS è in equilibrio con il CSL e non è influenzato dalla velocità di produzione della saliva o dalle proteine di trasporto: per questo è ben correlato al cortisolo libero. La determinazione del cortisolo salivare presenta numerosi vantaggi rispetto a quella del siero, in quanto la procedura della raccolta della saliva è semplice, non invasiva e facilmente attuabile in ambiente domestico [50]. Sebbene inizialmente considerato privo di sufficiente accuratezza diagnostica, l'introduzione di valori soglia decisionali ha notevolmente aumentato il significato diagnostico del test in condizioni basali: una concentrazione di cortisolo salivare del mattino (CSM) inferiore a 3.2-5.0 nmol/L (1.2-1.8 μg/L) (media 4.1 nmol/L o 1.5 μg/L) indica con elevata probabilità un'IS, mentre una concentrazione maggiore di 13.2-21 nmol/L (4.8-7.6 μg/L) (media 17.1 nmol/L o 6.2 μg/L) esclude l'IS [5, 21, 48]. Utilizzando due diversi valori soglia, è possibile riservare i test

di approfondimento diagnostico (test da stimolo) solo a un ristretto numero di pazienti con i valori di CSM compresi tra essi. Immunometria e LC-MS/MS forniscono risultati comparabili nella determinazione del cortisolo salivare nelle condizioni di stimolo, ma l'accuratezza dei metodi immunometrici a concentrazioni inferiori a 5 nmol/L (1.8 μg/L) non è soddisfacente. La minore confrontabilità di immunometria e LC-MS/MS a concentrazioni basse rende quindi urgente la standardizzazione [51].

2.4 Cortisolo libero urinario

Il cortisolo libero urinario (CLU) non è suggerito come test per lo *screening* di IS, perché a basse concentrazioni la misura non fornisce informazioni utili alla diagnosi [5]. Infatti, questa determinazione presenta numerose criticità pre-analitiche e analitiche che ne accompagnano la misura nel moderno laboratorio clinico (raccolta non corretta, reattività crociata dell'anticorpo nei metodi immunometrici, necessità di estrazione con solventi organici, ecc.) e variabilità metodo- e sesso-dipendente [50, 52].

2.5 Corticotropina

La misura della corticotropina plasmatica (ACTH) basale è di grande importanza nell'*iter* diagnostico dell'IS, in quanto consente la distinzione tra forme primarie e centrali (secondarie e terziarie).

Nei soggetti sani la concentrazione plasmatica di ACTH alle ore 8.00 del mattino presenta un intervallo compreso tra 1.3 e 19.8 pmol/L (6-90 ng/L), impiegando metodi immunometrici eterogenei automatizzati o non, con una buona concordanza (80-85%) a concentrazioni di ACTH normali/elevate e, invece, con una minore concordanza (60-65%) e una maggiore variabilità inter-metodo (CV del 20-40%) a più basse concentrazioni [53]. I fattori causali prevalenti nella variabilità inter-metodo sono rappresentati dall'impiego di diversi tipi di calibratori nei metodi immunometrici '*sandwich*', dalla differente immunoreattività dei calibratori e dalla mancanza di una preparazione di riferimento da ipofisi umana [53, 54]. Va osservato, inoltre, che esistono importanti variabili pre-analitiche in grado di influenzare la stabilità delle concentrazioni di ACTH nel plasma: l'emolisi, il rapido congelamento e l'eventuale aggiunta di stabilizzanti (N-etil-maleimide) [55].

In base ai dati di letteratura, valori superiori a due volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento (LSR) sono considerati suggestivi per l'ISP [7], mentre valori inferiori a 12 pmol/L (55 ng/L) non escludono l'ISS, perché, a bassi livelli, i metodi immunometrici non presentano la sensibilità necessaria per distinguere i soggetti sani dai pazienti con iposurrenalismo centrale.

2.6 Aldosterone e renina

Le concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone non sono modificate nelle forme centrali di IS, ma nelle forme primarie sono spesso i primi indicatori ormonali che si modificano, in particolare la renina [56], che tende a presentare valori maggiori dell'LSR. Tuttavia, in alcuni casi di ISP, ad esempio, nel *deficit* familiare di glucocorticoidi o nei pazienti con mutazioni che causano iperplasie surrenaliche congenite più lievi, la produzione surrenalica di mineralcorticoidi può non essere compromessa [7]. Attualmente, si è

affermata nella pratica di laboratorio la determinazione della renina attiva (*plasma renin concentration*-PRC), rispetto alla misura della sua attività (*plasma renin activity*-PRA) e la possibilità di eseguire in automazione con metodi immunometrici la determinazione dei due ormoni su un unico campione di plasma, determinandone il rapporto (*aldosterone to renin ratio*-ARR). La misura simultanea di aldosterone (*plasma aldosterone concentration*-PAC) e PRC consente la rapida classificazione di tutti i disordini del sistema renina-aldosterone [57]. In particolare, un'aumentata concentrazione di PRC in combinazione con livelli di PAC normali o diminuiti (in genere < 100 pmol/L pari a < 36.1 pg/mL) è indicativa di ISP; invece, nelle forme centrali di IS i loro valori non si modificano [5, 58].

Sia la PRC che la PAC devono essere interpretati sulla base degli intervalli di riferimento proposti dal laboratorio stesso [59]. Gli studi presenti in letteratura indicano infatti che diversi fattori pre-analitici (età, sesso, posizione del paziente prima e durante il prelievo, terapie farmacologiche in atto, ecc.) e analitici (metodo di misura) sono in grado di influenzare gli intervalli di riferimento della PRC e della PAC [59-64].

2.7 Deidroepiandrosterone e deidroepiandrosterone-solfato

Il deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo solfato (DHEAS) sono steroidi sessuali prodotti prevalentemente dalla zona fascicolata del surrene sotto il controllo dell'ACTH. È noto che nell'IS, in particolare nell'ISP, la riduzione delle concentrazioni circolanti di DHEA e DHEAS precede la caduta degli steroidi glicoattivi [65, 66]. Il contributo di questi due ormoni nella diagnosi di IS è particolarmente utile se vengono utilizzati intervalli di riferimento distinti per sesso e soprattutto per età, in quanto la loro secrezione surrenalica decresce progressivamente nel corso della vita. La concentrazione di DHEA nel siero è relativamente elevata nel feto e nel neonato e bassa nell'infanzia. Aumenta nel corso della pubertà e diminuisce progressivamente dopo la terza decade di vita. Relativamente al DHEAS, i dati di letteratura indicano che valori superiori a 2.0 μmol/L (0.74 μg/mL) possono essere considerati indicatori di normale funzione surrenalica [65, 66].

Anche se sono commercializzati metodi di misura con marcatura CE-IV la determinazione del DHEA è molto meno comune di quella del DHEAS ed è eseguita, in pratica, solo in ambito di ricerca [67, 68].

3. Test da stimolo con corticotropina

Il test da stimolo con corticotropina è indicato dalle recenti linee guida dell'ES come il *gold standard* per la diagnosi di ISP, in quanto di facile impiego, di basso costo e dotato di maggiore accuratezza diagnostica rispetto al test di tolleranza insulinica [7, 69-72]. Questo test è noto anche come ACTH test, test alla cosintropina o test breve con Synachten, nome commerciale del tetracosactide, analogo sintetico dell'ACTH endogeno.

Il test è usato nella pratica clinica seguendo protocolli che differiscono tra loro per la durata del test, la via di somministrazione (intramuscolare o endovenosa) e la dose di ACTH somministrata [73]. Comunemente, il test con ACTH a dose *standard* prevede la misura del CST prima e dopo 30 o 60 minuti dalla somministrazione di un bolo di 250 μg di ACTH per gli adulti e per i bambini di età uguale o maggiore ai 2 anni (125 μg per i bambini di età inferiore ai 2 anni e 15 μg/Kg per i neonati). È possibile eseguire anche

l'ACTH test a basse dosi (1 μg) ma i dati di letteratura non indicano una migliore *performance* per la diagnosi di ISP rispetto al test con dose *standard* [7, 74].

L'interpretazione del test si basa sulla valutazione della concentrazione del CST dopo stimolo con ACTH: secondo le linee guida dell'ES [7] valori di concentrazione di CST inferiori a 500 nmol/L (180 μg/L), a 30 o 60 minuti dalla somministrazione di ACTH, sono indicativi di ISP. Questo *cut-off* deriva da una recente metanalisi condotta da Ospina e coll. sull'accuratezza diagnostica del test con ACTH ad alto (250 μg) e basso (1 μg) dosaggio nella diagnostica dell'IS sia primaria che secondaria [72]. In realtà il *cut-off* proposto è solo indicativo, in quanto condizionato dal metodo usato per la misura del cortisolo [12-14]. Per esempio, il limite inferiore dell'intervallo di riferimento del CST dopo 30 minuti dalla stimolazione con ACTH varia da 418 a 574 nmol/L (152-208 μg/L) (cfr. paragrafo 2.1) [12, 75, 76].

Inoltre, i risultati del test da stimolo con corticotropina non sono influenzati dalle variazioni diurne della cortisolemia per cui il test può essere eseguito senza particolari restrizioni d'orario.

Nell'interpretare il dato di CST dopo stimolo, come avviene per il CST basale, è necessario tenere in considerazione i fattori che possono influenzare la concentrazione della CBG e dell'albumina (cfr. paragrafi 2.1 e 2.2): uso di estro-progestinici con conseguente aumento della contrazione della CBG e quindi del CST; patologie quali la sindrome nefrosica o le epatopatie, caratterizzate spesso da bassi livelli di CBG e albumina con conseguente diminuzione della concentrazione del CST. Inoltre, una certa cautela nell'interpretazione dei risultati deve essere posta anche in alcune rare condizioni quali il *deficit* di CBG, la resistenza ai glucorticoidi e l'ipersensibilità all'ACTH [77, 78].

Proprio per il condizionamento esercitato dalle concentrazioni delle proteine plasmatiche di trasporto sulla misura del CST, alcuni autori hanno valutato l'opportunità di utilizzare il CS dopo stimolo con ACTH, riportando un'accuratezza diagnostica soddisfacente e paragonabile a quella del CST [67, 76]. Un recente lavoro ha tuttavia evidenziato una migliore *performance* del CST dopo test da stimolo con ACTH [77]. Gli stessi autori concludevano però che, nella pratica clinica, per il raggiungimento di una corretta diagnosi, la differenza tra i due test era trascurabile [79].

4. Raccomandazioni pratiche per la diagnosi di insufficienza surrenalica primaria

Utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), le raccomandazioni sono state categorizzate in base alla forza (grado 1 e 2) e alla qualità delle prove secondo i livelli H (⊕⊕⊕⊕), M (⊕⊕⊕○), L (⊕⊕○○) e VL (⊕○○○) [80, 81].

Raccomandazione 1. CST o ICL o CSM, associati alla misura dell'ACTH, rappresentano il test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale) (1/⊕⊕⊕⊕).

Raccomandazione 2. Rilevare un valore di PRC superiore all'LSR, associato a un valore basso-normale di PAC, suggerisce l'esecuzione del test combinato basale (2/⊕⊕○○).

Raccomandazione 3. Rilevare un valore basso di DHEAS (< 2.0 μmol/L o 0.74 μg/mL) suggerisce l'esecuzione del test combinato basale (2/⊕⊕○○).

Raccomandazione 4. Rilevare un valore di CST < 140 nmol/L (50 μg/L) o di ICL inferiore a 12 o di CSM inferiore a 4.1 nmol/L (1.5 μg/L), associata ad un valore di ACTH superiore a due volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento metodo-dipendente, è fortemente indicativa di ISP (1/⊕⊕⊕○).

Raccomandazione 5. La conferma diagnostica di ISP va effettuata con il test dinamico all'ACTH a dose *standard*: valori di CST inferiori a 500 nmol/L (180 μg/L) sono diagnostici per ISP. Al momento non sono validati valori analoghi per ICL o CSM (1/⊕⊕⊕⊕).

Conflitto di interesse: Nessuno

Bibliografia

1. Neary N, Nieman L (2010) Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis, and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 17:217-223
2. Addison T (1855) On the constitutional and local effects of disease of supra-renal capsules. London: Samuel Highley
3. Betterle C (2009) Le malattie autoimmuni del surrene. In: Il laboratorio nelle malattie autoimmuni d'organo. Tozzoli R, Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Pinchera A, eds. Bologna: Esculapio, pp. 173-202
4. Lovas K, Husebye ES (2002) High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf) 56:787-791
5. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP (2014) Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152-2167
6. Betterle C, Morlin L (2011) Autoimmune Addison's disease. Endocr Dev 20:161-172
7. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 101:364-389
8. Husebye ES, Allolio B, Artl W et al (2014) Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med 275:104-115
9. Hinz LE, Kline GA, Dias VC (2014) Addison's disease in evolution: an illustrative case and literature review. Endocr Pract 20:e176-e179
10. Michels A, Michels N (2014) Addison disease: early detection and treatment principles. Am Fam Physician 89:563-568
11. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C (2013) Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 19:445-456
12. Klose M, Lange M, Rasmussen AK et al (2007) Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. J Clin Endocrinol Metab 92:1326-1333
13. Gatti R, Antonelli G, Prearo M et al (2009) Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. Clin Biochem 42:1205-1217
14. Roberts RF, Roberts WL (2004) Performance characteristics of five automated serum cortisol immunoassays. Clin Biochem 37:489-493
15. Hagg E, Asplund K, Lithner F (1987) Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 26:221-226
16. Watts NB, Tindall GT (1988) Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. JAMA 259:708-711
17. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL (1998) Evaluation of integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 83:2350-2354
18. Le Roux CW, Meeran K, Alghband-Zadeh J (2002) Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short synacthen test in outpatient assessment? Ann Clin Biochem 39:148-150
19. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. J Clin Endocrinol Metab 88:4193-4198
20. Arit W, Allolio B (2003) Adrenal insufficiency. Lancet 361:1881-1893
21. Deutschbein T, Unger N, Mann K et al (2009) Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. Horm Metab Res 41:834-839
22. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV et al (2008) Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metanalysis. J Clin Endocrinol 3:4245-4253
23. Tsai SL, Seiler KJ, Jacobson J (2013) Morning cortisol levels affected by sex and pubertal status in children and young adults. J Clin Res Pediatr Endocrinol 5:85-89
24. Nieman LK (2003) Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 26:74-82
25. Jones SL, Trainer PJ, Perry L et al (1994) An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. Clin Endocrinol (Oxf) 41:123-128
26. Orme SM, Peacey SR, Barth JH et al (1996) Comparison of tests of stress-related cortisol secretion in pituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf) 45:135-140

27. Tordiman K, Jaffe A, Trostanetsky Y et al (2000) Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity, and accuracy in comparison with high-dose (250 microgram) test. Clin Endocrinol 52:633-640
28. Suliman AM, Smith TP, Labib M et al (2002) The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 56:533-539
29. Dhillo WS, Kong WM, Le Roux CW et al (2002) Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Eur J Endocrinol 146:231-235
30. Reynolds RM, Stewart PM, Seckl JR et al (2006) Assessing the HPA axis in patients with pituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf) 64:82-85
31. Karagiannis AKA, Nakouti T, Pipili C et al (2015) Adrenal insufficiency in patients with decompensated cirrhosis. World J Hepatol 7:1112-1124
32. Vogeser M, Mohnle P, Briegel J (2007) Free serum cortisol: quantification applying equilibrium dialysis or ultrafiltration and an automated immunoassay system. Clin Chem Lab Med 45:521-525
33. Arafah B (2006) Review: hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitation of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 91:3725-3745
34. Brossaud J, Gatta B, Tabarin A et al (2015) Different methods to estimate serum free cortisol: a comparison during cortisol tetracosactide testing. Clin Chem Lab Med 53:1367-1373
35. Turpeinen U, Hämäläinen E (2013) Determination of cortisol in serum saliva and urine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 27:795-801
36. Tan T, Chang L, Woodward A et al (2010) Characterizing adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. J Hepatol 53:841-848
37. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I (2001) Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. Intensive Care Med 27:1584-1591
38. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM et al (2003) Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. J Clin Endocrinol Metab 88:2045-2048
39. Bonte HA, van den Hoven RJ, van der Sluijs Veer G, Vermes I (1999) The use of free cortisol index for laboratory assessment of pituitary-adrenal function. Clin Chem Lab Med 37:127-132
40. Le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J et al (2002) Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. Ann Clin Biochem 39:406-408
41. Vincent RP, Atogo-Asse FE, Dew T et al (2009) Serum total cortisol and free cortisol index give different information regarding the hypothalamus-pituitary-adrenal axis reserve in patients with liver impairment. Ann Clin Biochem 46:505-507
42. Degand T, Monnet E, Durand F et al (2015) Assessment of adrenal function in patients with acute hepatitis using serum free and total cortisol. Dig Liver Dis 47:783-789
43. Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W (1987) Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. J Steroid Biochem 26:197-202
44. Dorin RI, Pai HK, Ho JT et al (2009) Validation of a simple method of estimating plasma free cortisol: role of cortisol binding to albumin. Clin Biochem 42:64-71
45. Ho JT, Al-Musashi H, Chapman MJ et al (2006) Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. J Clin Endocrinol Metab 91:105-114
46. Restituto P, Galofrè JC, Gil MJ et al (2008) Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. Clin Biochem 41:688-692
47. Raff H (2009) Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 94:3647-3655
48. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Flitsch J et al (2012) Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automated immunoassay. Eur J Endocrinol 166:613-618
49. Ceccato F, Barbot M, Zilio M et al (2013) Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 169:31-36
50. D'Aurizio F, Tozzoli R, Dorizzi RM et al (2015) La diagnostica di laboratorio delle malattie del surrene. Raccomandazioni pratiche per la sindrome di Cushing. Riv Ital Med Lab 11:132-149
51. Ju Bae Y, Gaudl A, Jaeger S et al (2016) Immunoassay or LC-MS/MS for the measurement of

salivary cortisol in children? Clin Chem Lab Med 54:811-822
52. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Hartmann MF et al (2011) Measurement of urinary free cortisol by current immunoassays: need for sex-dependent reference ranges to define hypercortisolism. Horm Metab Res 43:714-719
53. Pecori Giraldi F, Saccani A, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology (2011) Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. Eur J Endocrinol 164:505-512
54. Lindsay JR, Shanmugan VK, Oldfield EH et al (2006) A comparison of immunometric and radioimmunoassay measurement of ACTH for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest 29:983-988
55. Livesey JH, Dolamore B (2010) Stability of plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH): influence of hemolysis, rapid chilling, time, and the addition of maleimide. Clin Biochem 43:1478-1480
56. Betterle C, Dal Prà C, Mantero F et al (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 23:327-364
57. Diederich S, Mai K, Bahr V et al (2007) The simultaneous measurement of plasma-aldosterone and renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115:433-438
58. Abraham SB, Abel BS, Sinaii N et al (2015) Primary vs secondary adrenal insufficiency: ACTH-stimulated aldosterone diagnostic cut-off values by tandem mass spectrometry. Clin Endocrinol 83:308-314
59. Rehan M, Raizman JE, Cavalier E et al (2015) Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem 48:377-387
60. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E et al (2012) Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res 44:170-176
61. Hannemann A, Friedrich N, Ludermann J et al (2010) Reference intervals for aldosterone, renin, and the aldosterone-to-renin ratio in the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1). Horm Metab Res 42:392-399
62. Kerstens MN, Muller Kobold AC, Volmer M et al (2011) Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. Clin Chem 57:1607-1611
63. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N et al (2012) Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. Eur J Endocrinol 167:7-15
64. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al (2016) The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:1889-1916
65. Al-Aridi R, Abdelmannan, Arafah BM (2011) Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. Endocr Pract 17:261-270
66. Nasrallah MP, Arafah BM (2003) The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 88:5293-5298
67. Shrivastav TG, Chaube SK, Kariya KP et al (2011) Influence of different homologous and heterologous combinations of antibodies and enzyme conjugates of dehydroepiandrostosterone on the sensitivity and specificity of DHEA ELISA. J Immunoassay Immunochem 32:114-127
68. DHEA ELISA. Instructions for use http://www.drg-diagnostics.de/files/eia-3415_ifu--dhea_2014-12-02_endeitesfr.pdf (Accesso: 20 luglio 2016)
69. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R et al (1999) Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 84:838-843
70. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. J Clin Endocrinol Metab 88:4193-4198
71. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S (2009) Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease: comparison between serum and salivary cortisol

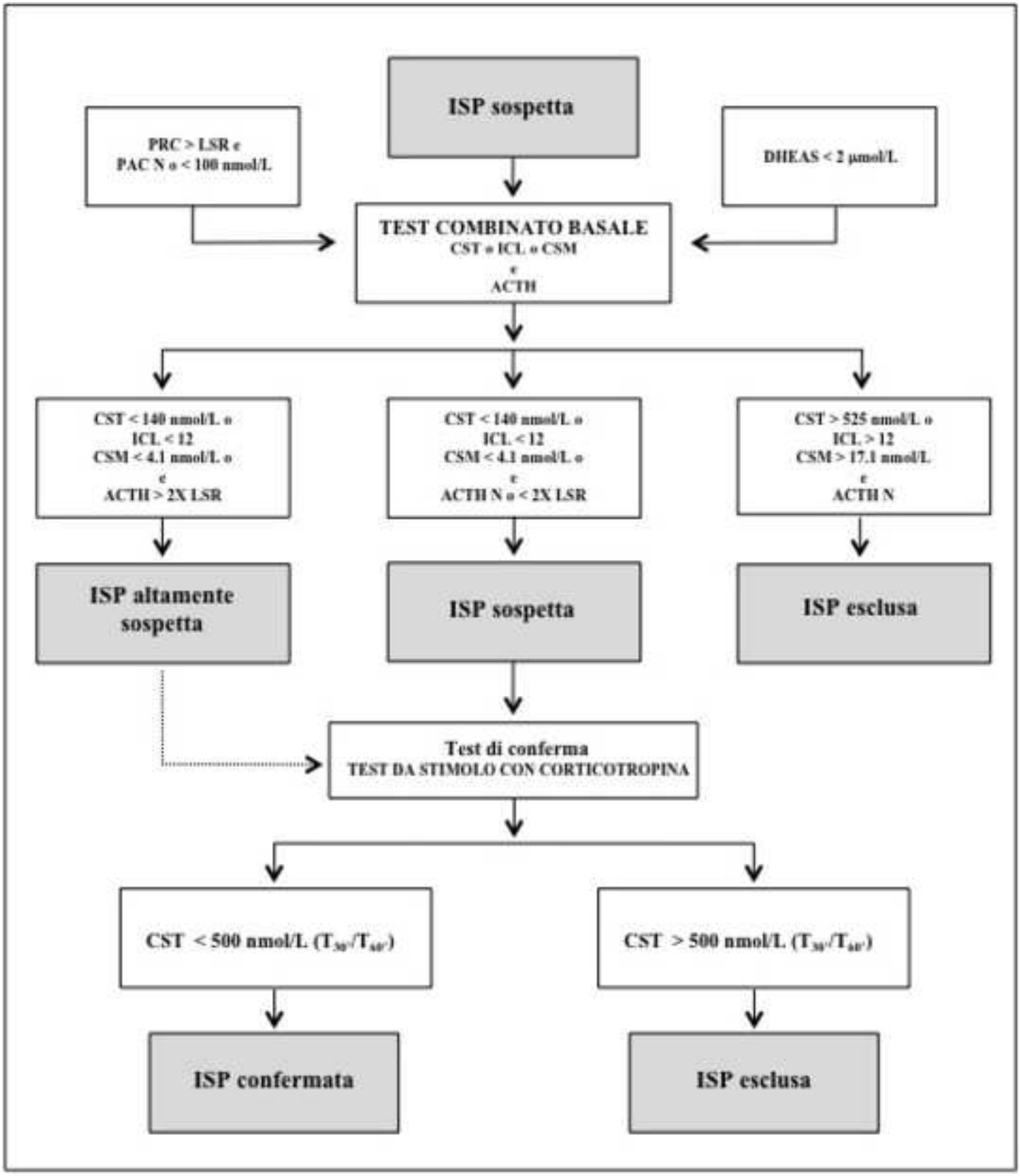
during the high-dose short synacthen test. Eur J Endocrinol 160:9-16
72. Cho HY, Kim JH, Kim SW et al (2014) Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 mcg) and the low-dose short Synacthen test (1 mcg) in assessing central adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 81:77-84
73. Chatha KK, Middle JG, Kilpatrick ES (2010) National UK audit of the short synacthen test. Ann Clin Biochem 47:158-164
74. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I et al (2016) ACTH Stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 101:427-434
75. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D et al (2013) Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clin Endocrinol (Oxf) 78:673-680
76. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP (2013) Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. Endocr Dev 24:67-85
77. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ (2010) Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. Mol Cell Endocrinol 316:24-34
78. Kosak M, Hana V, Hill V et al (2014) Serum cortisol seems to be a more appropriate marker for adrenocortical reserve evaluation in ACTH test in comparison to salivary cortisol. Physiol Res 63:229-236
79. Elbuken G, Tanriverdi F, Karaca Z et al (2015) Comparison of salivary and calculated free cortisol levels during low and standard dose of ACTH stimulation tests in healthy volunteers. Endocrine 48:439-443. Erratum in: Endocrine 50:830
80. Atkins D, Best D, Briss PA et al (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490-1494
81. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ et al (2008) A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab 93:666-673

Fig. 1 Algoritmo diagnostico nel sospetto di insufficienza surrenalica primaria.

ACTH: corticotropina plasmatica; CSM: cortisolo salivare del mattino; CST: cortisolo sierico totale; ICL: indice di cortisolo libero; ISP: insufficienza surrenalica primaria; LSR: limite superiore dell'intervallo di riferimento; N: valori compresi nell'intervallo di riferimento; PAC: aldosterone plasmatico; PRC: renina plasmatica.

Tabella 1 Quadro clinico dell'insufficienza surrenalica cronica

Quadro clinico generale	Astenia Malessere generale Apatia Calo ponderale
Sintomi e segni gastrointestinali	Anoressia Nausea Vomito Dolenzie addominali Diarrea
Sintomi e segni cardiovascolari	Ipotensione ortostatica Sincope
Sintomi metabolici	Ipoglicemia
Sintomi cutanei	Iperpigmentazione della cute e delle mucose Vitiligine Alopecia Perdita di peli ascellari e pubici
Disturbi sessuali	Amenorrea Calo della libido
Alterazioni ematologiche	Eosinofilia Anemia
Alterazioni elettrolitiche	Iposodiemia Iperpotassiemia
Sintomi neuro-psichici	Depressione Psicosi Confusione mentale Delirio Stupor *Pseudotumor cerebri*


ISP sospetta
PRC > LSR e
PAC N o < 100 nmol/L
DHEAS < 2 µmol/L
TEST COMBINATO BASALE
CST o ICL o CSM
e
ACTH
CST < 140 nmol/L o
ICL < 12
CSM < 4.1 nmol/L o
e
ACTH > 2X LSR
CST < 140 nmol/L o
ICL < 12
CSM < 4.1 nmol/L o
e
ACTH N o < 2X LSR
CST > 525 nmol/L o
ICL > 12
CSM > 17.1 nmol/L
e
ACTH N
ISP altamente sospetta
ISP sospetta
ISP esclusa
Test di conferma
TEST DA STIMOLO CON CORTICOTROPINA
CST < 500 nmol/L ($T_{30'}/T_{60'}$)
CST > 500 nmol/L ($T_{30'}/T_{60'}$)
ISP confermata
ISP esclusa

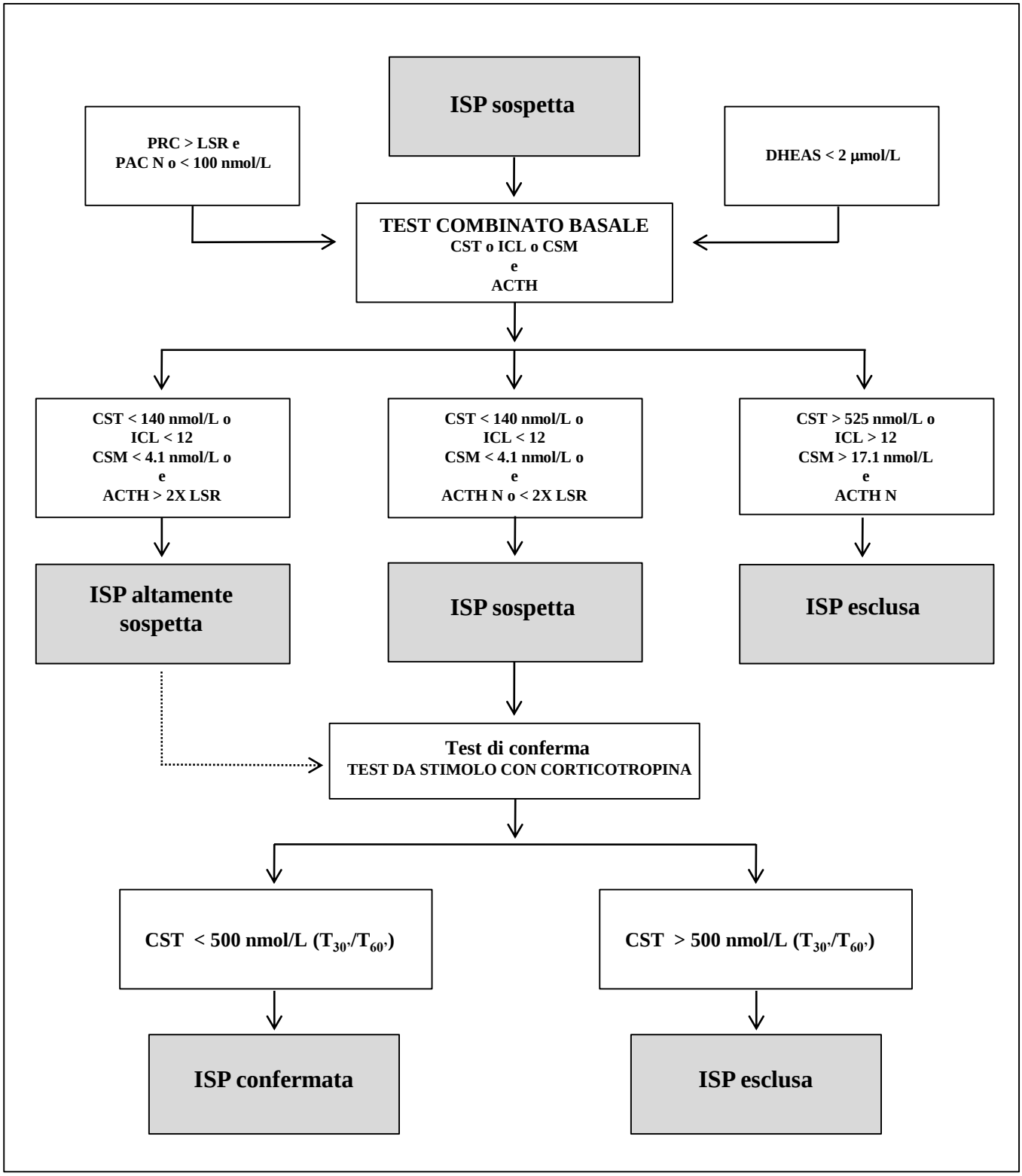


Fig. 1 Algoritmo diagnostico nel sospetto di insufficienza surrenalica primaria.
ACTH: corticotropina plasmatica; CSM: cortisolo salivare del mattino; CST: cortisolo sierico totale; ICL: indice di cortisolo libero; ISP: insufficienza surrenalica primaria; LSR: limite superiore dell'intervallo di riferimento; N: valori compresi nell'intervallo di riferimento; PAC: aldosterone plasmatico; PRC: renina plasmatica.

Springer

Conflict of Interest Disclosure Form

È politica *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine* garantire l'equilibrio, l'indipendenza, l'obiettività e il rigore scientifico dei suoi contenuti. Tutti gli autori sono tenuti a esplicitare ai lettori un conflitto reale o apparente di interessi che possono avere un rapporto diretto con il loro articolo.
Questo riguarda i rapporti con le aziende farmaceutiche, i produttori di dispositivi biomedicali o altre società i cui prodotti o servizi possono essere correlati all'argomento dell'articolo o alla sponsorizzazione dello studio descritto.
Non si vuole assolutamente contrastare la pubblicazione di articoli da parte di autori con un potenziale conflitto di interessi. L'esplicitazione di quest'ultimo infatti è necessario esclusivamente ai lettori, che avranno così gli strumenti per potersi formare un proprio giudizio e stabilire se il conflitto di interessi abbia o meno portato a una possibile distorsione sia nell'esposizione sia nelle conclusioni presentate.
Si prega il *corresponding author* di compilare e inviare il modulo per l'*Editor-in-Chief* per conto di tutti gli autori elencati di seguito.

It is the policy of *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine* to ensure balance, independence, objectivity, and scientific rigor in the Journal. All authors are expected to disclose to the readers any real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
The intent of the policy is not to prevent authors with a potential conflict of interest from publication. It is merely intended that any potential conflict should be identified openly so that the readers may form their own judgements about the article with the full disclosure of the facts. It is for the readers to determine whether the authors' outside interest may reflect a possible bias in either the exposition of the conclusions presented.
The corresponding author will complete and submit this form to the Editor-in-Chief on behalf of all authors listed below.

Rivista/Journal
LA RIVISTA ITALIANA DELLA MEDICINA DI LABORATORIO

Titolo dellArticolo/Article Title
LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE DEL SURRENE. RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER L'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

Autori/Authors
D'AURIZIO FEDERICA, TOZZOLI RENATO, DORIZZI ROMOLO M., BRESCIA VINCENZO, FORTUNATO ANTONIO, TORZO OTTAVIA, VITILLO MARINA

Per cortesia tenga presente che il conflitto di interessi verrà pubblicato su ogni articolo.

Please note that a conflict of interest statement is published with each paper.

Per cortesia dichiari qui di seguito l'eventuale conflitto di interesse

If any conflict exists, please define hereafter:
(Se non è presente alcun conflitto scriva "Nessuno", altrimenti descriva gli accordi/interessi finanziari con una o più organizzazioni che potrebbero essere percepiti come reali o apparenti conflitti di interesse in relazione ai contenuti del suo articolo.)

(If none, "None" or describe financial interest/arrangement with one or more organizations that could be perceived as a real or apparent conflict of interest in the context of the subject of this article):

NESSUNO

Nome/Name D'AURIZIO FABIOLA

Firma/Signature

Data/Date 16/09/2016

Per cortesia compili questo documento e lo carichi in Editorial Manager insieme al suo articolo.

Please fill in this document and upload it in Editorial Manager while submitting your manuscript.

Copy Edited File Click here to download Manuscript Testo REV_copyedited.doc

Click here to view linked References

RASSEGNA

La diagnostica di laboratorio delle malattie del surrene. Raccomandazioni pratiche per l'insufficienza surrenalica primaria

Laboratory diagnostics of adrenal diseases. Practice guidelines for primary adrenal insufficiency

Federica D'Aurizio[1] • Renato Tozzoli[2] • Romolo Marco Dorizzi[3] • Vincenzo Brescia[4] • Antonio Fortunato[5] • Ottavia Porzio[6] • Marina Vitillo[7] • per il Gruppo di Studio Endocrinologia e Malattie del Metabolismo (GdS-EMM) della SIPMeL

[1]Laboratorio Unico Interaziendale, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, Italia

[2]Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone, Italia

[3]UOC Patologia Clinica, AUSL della Romagna, Pievesestina di Cesena (FC), Italia

[4]UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Pia Fondazione di Culto e Religione Card. G. Panico, Tricase (LE), Italia

[5]UOC Patologia Clinica, Area Vasta 5 ASUR Marche, Italia

[6]UOC Laboratorio Analisi, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma e Dipartimento Medicina Sperimentale, Università di Tor Vergata, Roma, Italia

[7]UOC Patologia Clinica, Ospedale San Filippo Neri, Roma, Italia

() F. D'Aurizio
federica.daurizio@asuiud.sanita.fvg.it

Nota

Altri componenti del GdS-EMM della SIPMeL: B. Caruso, E. Ciotoli, C. Cocco, A. Ferrari, D. Foti, G. Giannone, L. Giovanella, M. Herrmann, G. Ozzola, L. Pecoraro, E. Stenner, E. Toffalori

Riassunto. L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica, potenzialmente pericolosa per la vita, determinata dalla diminuita produzione o azione degli ormoni glucocorticoidi, accompagnata o meno da carenza di mineralcorticoidi o androgeni surrenalici. È dovuta a un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per cause surrenaliche [insufficienza surrenalica primaria (ISP) o morbo di Addison], ipofisarie (insufficienza surrenalica secondaria) o ipotalamiche (insufficienza surrenalica terziaria). La prevalenza dell'ISP in Europa è di circa 100 casi per milione, l'incidenza 5 casi per milione/anno, con una frequenza maggiore nella quarta decade di vita e nel sesso femminile. Oggi l'82% dei casi di ISP ha eziologia autoimmune, il 9% infettiva e il 9% da altre cause. L'IS si differenzia in una forma acuta, che costituisce un'emergenza clinica con le manifestazioni proprie dello shock ipovolemico, e una forma cronica,

caratterizzata da sintomi e segni che si aggravano progressivamente in base al grado e alla velocità di distruzione del surrene: astenia generalizzata, anoressia, calo ponderale, ipotensione, ipoglicemia, iperpigmentazione cutanea, amenorrea e diminuzione della libido, anemia e depressione. Le presenti raccomandazioni pratiche della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio riprendono quelle della *Endocrine Society* del 2016 preparate utilizzando il sistema Grade. Le raccomandazioni principali ribadiscono che: 1) la misura basale di cortisolo sierico totale (CST), l'indice di cortisolo libero (ICL) e il cortisolo salivare del mattino (CSM), associati alla misura della corticotropina (ACTH), rappresentano i test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale); 2) rilevare un valore elevato di renina attiva, associato a un valore basso-normale di aldosterone suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 3) rilevare un valore basso di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) suggerisce l'esecuzione del test combinato basale; 4) rilevare un valore di CST < 140 nmol/L (50 μg/L) o di ICL inferiore a 12 o di CSM inferiore a 4,1 nmol/L (1,5 μg/L), associata a un valore di ACTH superiore a 2 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento metodo-dipendente, è fortemente indicativa di ISP; 5) la conferma diagnostica di ISP va effettuata con il test dinamico all'ACTH a dose standard.

Parole chiave Insufficienza surrenalica · Cortisolo sierico totale · Indice di cortisolo libero · Cortisolo salivare del mattino · Corticotropina · Test da stimolo con corticotropina

Summary Adrenal insufficiency (AI) is a potentially life-threatening clinical condition caused by decreased production or action of glucocorticoid hormones, with or without deficiency of mineralocorticoid or adrenal androgens. It is due to an alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, for adrenal causes [primary adrenal insufficiency (PAI) or Addison's disease], pituitary (secondary adrenal insufficiency) or hypothalamic (tertiary adrenal insufficiency). The prevalence of PAI in Europe is about 100 cases per million/year, the incidence is 5 cases per million/year, with a higher frequency in the fourth decade of life and in females. Today 82% of the PAI cases have autoimmune etiology, 9% infectious and 9% other causes. The AI differs in an acute form, which is a medical emergency with hypovolemic shock and a chronic form, characterized by symptoms and signs that gradually worsen depending on the degree and speed of adrenal destruction: generalized weakness, anorexia, weight loss, hypotension, hypoglycemia, skin hyperpigmentation, amenorrhea and decreased libido, anemia and depression. These practical recommendations of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine are consistent with those prepared in 2016 by the Endocrine Society using the GRADE system. The main recommendations reaffirm that: 1) the baseline measurement of serum total cortisol (STC) or the free cortisol index (FCI) or morning salivary cortisol (MSC), associated with adrenocorticotropin hormone (ACTH), represent the entrance test for the diagnosis of PAI (baseline combined test); 2) a high value of active renin, associated with a low-normal value of aldosterone should be confirmed by the baseline test combined; 3) a low value of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) should be confirmed by the baseline combined test; 4) a value of STC < 140 nmol/L (50 μg/L)/FCI lower than 12/MSC lower than 4.1 nmol/L (1.5 μg/L), associated with ACTH value greater than two times the upper limit of method-dependent reference, strongly indicates PAI; 5) the diagnostic confirmation of PAI must be done with ACTH test (standard dose).

Key words Adrenal insufficiency · Serum total cortisol · Free cortisol index · Morning salivary cortisol · ACTH · ACTH test

T1 Inquadramento clinico

L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica, potenzialmente pericolosa per la vita, determinata dalla diminuita produzione o azione degli ormoni glucocorticoidi, accompagnata o meno da carenza di mineralcorticoidi o androgeni surrenalici [1]. È dovuta a un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per cause surrenaliche [insufficienza surrenalica primaria (ISP) o morbo di Addison], ipofisarie [insufficienza surrenalica secondaria (ISS)] o ipotalamiche [insufficienza surrenalica terziaria (IST)] [1].

L'IS, descritta per la prima volta da Thomas Addison nel 1855 [2], si differenzia in una forma acuta, che costituisce un'emergenza clinica con le manifestazioni proprie dello shock ipovolemico, e in una forma cronica, caratterizzata da sintomi e segni che si aggravano progressivamente in base al grado e alla velocità di distruzione del surrene: astenia generalizzata, anoressia, calo ponderale, ipotensione, ipoglicemia, iperpigmentazione cutanea, amenorrea e diminuzione della libido, anemia e depressione (Tab. 1) [3].

In Europa, la prevalenza dell'ISP è di circa 100 casi per milione, l'incidenza 5 casi per milione/anno, con una frequenza maggiore nella quarta decade di vita e nel sesso femminile [4, 5]. La tubercolosi surrenalica è stata fino al 1950 la principale causa di ISP, ma attualmente l'eziologia autoimmune ne ha occupato il posto: in una serie di pazienti studiati nel corso di 40 anni, l'eziologia autoimmune è risultata responsabile dell'82% dei casi, la forma infettiva del 9% dei casi e ad altre cause è riconducibile il restante 9% [6].

L'ISS è più frequente della primaria, con una prevalenza stimata di circa 300 casi per milione, e deriva da ogni condizione che interessa l'ipofisi e interferisce con la secrezione di corticotropina (ACTH).

L'IST deriva da processi che coinvolgono l'ipotalamo e interferiscono sulla secrezione della corticoliberina o dell'arginina-vasopressina o di entrambe [5]; la causa più frequente è la somministrazione di cortisonici ad alte dosi.

T1 Diagnosi di laboratorio dell'insufficienza surrenalica primaria

In generale nella diagnosi di IS i principali obiettivi del laboratorio sono tre: 1) dimostrazione di una secrezione inappropriatamente bassa di cortisolo e di altri ormoni surrenalici; 2) definizione della forma di IS (forma primaria, secondaria o terziaria); 3) definizione dell'eziologia.

Per gli scopi del presente documento si farà riferimento alla sola ISP e alla dimostrazione di una secrezione inappropriata degli ormoni cortico-surrenalici e conseguentemente dell'ACTH.

Recentemente una *Task Force*, selezionata dalla *Endocrine Society* (ES), che comprendeva componenti della *European Society of Endocrinology* e dell'*American Association for Clinical Chemistry*, ha preparato delle linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ISP utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) per determinare la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze. Raccomandazioni (livello di evidenza 1), suggerimenti (livello di evidenza 2) e differenti qualità di evidenza delle linee guida [7] facevano riferimento a precedenti articoli e revisioni sistematiche [8-10].

Nella Figura 1 è riportato l'algoritmo diagnostico nel sospetto di ISP.

T2 Cortisolo sierico totale

Classicamente l'ISP è diagnosticata dal punto di vista biochimico mediante la misura del cortisolo sierico totale (CST) prima ed eventualmente dopo test da stimolo con ACTH [5, 8, 11].

La definizione dei valori soglia per definire l'insufficienza dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non è semplice, poiché vanno considerati contemporaneamente fattori diversi: a) la secrezione circadiana dell'ormone e, conseguentemente, la necessità di definire precisamente l'ora del prelievo (in letteratura la fascia oraria oscilla tra le ore 8.00 e le ore 9.00 del mattino); b) l'ampia variabilità individuale della normale cortisolemia del mattino (150-750 nmol/L, pari a 54-270 µg/L) [4]; c) la discreta variabilità metodo-dipendente con un *bias* inter-metodo fino a 110 nmol/L sullo stesso campione con un CV medio compreso tra l'11% e il 16% registrato in uno dei più diffusi programmi di Valutazione Esterna della Qualità (Immunocheck, Qualimedlab), dovuta principalmente alla diversa cross-reattività dell'anticorpo impiegato con i metaboliti del cortisolo [12-14].

Recentemente è stato suggerito come valore soglia, per definire una condizione di ipocortisolemia totale, la concentrazione di 83 nmol/L (30 µg/L) in un campione di siero delle ore 8.00 [4, 10], anche se altri autori propongono valori fino a 165 nmol/L (60 µg/L) [10, 15-21]. Alla concentrazione più bassa, viene attribuita la maggiore specificità (attorno al 100%), con sensibilità del 40-50%. Le raccomandazioni dell'ES [7] fanno riferimento a un valore intermedio (140 nmol/L o 50 µg/L), sulla base di una metanalisi non recente [22].

Per contro, un valore di CST superiore a 525 nmol/L (190 µg/L) predice una normale attività dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrene; tale *cut-off* esclude l'IS sia negli adulti sia nei bambini/adolescenti [22-24]; in realtà, in letteratura sono proposti valori anche molto diversi tra loro, da 250 a 600 nmol/L (90-217 µg/L) [12, 15, 17, 19, 25-30].

T2 Cortisolo sierico libero

La misura del CST è fortemente condizionata dalle concentrazioni della sua globulina di trasporto [transcortina o *cortisol binding globulin* (CBG)] e dell'albumina, che possono determinare false positività del CST nel caso sia di basse (infezioni in fase acuta, cirrosi epatica, sindrome nefrosica) sia di elevate concentrazioni (uso di estroprogestinici, gravidanza) [18, 31]. In questi casi la misura diretta del cortisolo sierico libero (CSL) è considerata un indicatore migliore rispetto al CST, in grado di fornire informazioni aggiuntive [32, 33]. Tuttavia, la misura del CSL, possibile con metodi di gel filtrazione, ultrafiltrazione, dialisi all'equilibrio, seguiti da metodi immunometrici o da metodi di cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS/MS), non è generalmente disponibile per la complessità e la mancanza di standardizzazione delle procedure analitiche [32-36]. L'impiego di misure indirette è stato proposto ampiamente negli ultimi anni, soprattutto nei pazienti affetti da malattie severe (shock settico, traumi multipli, interventi chirurgici, cirrosi epatica) [11, 20, 37, 38]: la soluzione più utilizzata è il calcolo dell'indice di cortisolo libero (ICL), che richiede solo la determinazione di CST e di CBG (CST/CBG) [18, 39-42]. Un valore di ICL > 12 è in genere espressione di una normale funzione surrenalica [30]. Sono disponibili altre formule che tengono

conto anche del ruolo dell'albumina; le più utilizzate sono la formula di Coulens [43], che considera la concentrazione media di albumina, e quella di Dorin [44] che prende in esame la misura attuale dell'albumina; queste formule definiscono il cortisolo biodisponibile e sembrano presentare un valore diagnostico superiore rispetto al CST in alcune condizioni cliniche, per esempio lo shock settico [45], con notevoli analogie rispetto a quanto avviene per il testosterone biodisponibile nei confronti dell'ormone totale. Tuttavia, l'interpretazione degli indici indiretti risulta spesso difficile per la mancanza di un'adeguata definizione dei valori attesi nei soggetti sani.

T2 Cortisolo salivare del mattino

Il cortisolo salivare (CS) rappresenta un marcatore surrogato del cortisolo libero, particolarmente utile nelle condizioni di ipercortisolismo, ma viene proposto anche per la valutazione dell'ipocortisolismo [5, 20, 21, 46-49]. Il CS è in equilibrio con il CSL e non è influenzato dalla velocità di produzione della saliva o dalle proteine di trasporto: per questo è ben correlato al cortisolo libero. La determinazione del cortisolo salivare presenta numerosi vantaggi rispetto a quella del siero, in quanto la procedura della raccolta della saliva è semplice, non invasiva e facilmente attuabile in ambiente domestico [50]. Sebbene inizialmente considerato privo di sufficiente accuratezza diagnostica, l'introduzione di valori soglia decisionali ha notevolmente aumentato il significato diagnostico del test in condizioni basali: una concentrazione di cortisolo salivare del mattino (CSM) inferiore a 3,2-5,0 nmol/L (1,2-1,8 µg/L) [media 4,1 nmol/L o 1,5 µg/L] indica con elevata probabilità un'IS, mentre una concentrazione maggiore di 13,2-21 nmol/L (4,8-7,6 µg/L) [media 17,1 nmol/L o 6,2 µg/L] esclude l'IS [5, 21, 48]. Utilizzando due diversi valori soglia, è possibile riservare i test di approfondimento diagnostico (test da stimolo) solo a un ristretto numero di pazienti con i valori di CSM compresi tra essi. Immunometria e LC-MS/MS forniscono risultati comparabili nella determinazione del cortisolo salivare nelle condizioni di stimolo, ma l'accuratezza dei metodi immunometrici a concentrazioni inferiori a 5 nmol/L (1,8 µg/L) non è soddisfacente. La minore confrontabilità di immunometria e LC-MS/MS a concentrazioni basse rende quindi urgente la standardizzazione [51].

T2 Cortisolo libero urinario

Il cortisolo libero urinario (CLU) non è suggerito come test per lo screening dell'IS, perché a basse concentrazioni la misura non fornisce informazioni utili alla diagnosi [5]. Infatti, questa determinazione presenta numerose criticità pre-analitiche e analitiche che ne accompagnano la misura nel moderno laboratorio clinico (raccolta non corretta, reattività crociata dell'anticorpo nei metodi immunometrici, necessità di estrazione con solventi organici, ecc.) e variabilità metodo- e sesso-dipendente [50, 52].

T2 Corticotropina

La misura della corticotropina plasmatica (ACTH) basale è di grande importanza nell'iter diagnostico dell'IS, in quanto consente la distinzione tra forme primarie e centrali (secondarie e terziarie).

Nei soggetti sani la concentrazione plasmatica di ACTH alle ore 8.00 del mattino presenta un intervallo compreso tra 1,3 e 19,8 pmol/L (6-90 ng/L), impiegando metodi immunometrici eterogenei automatizzati o non, con una buona concordanza (80-85%) a concentrazioni di ACTH normali/elevate e, invece, con una minore concordanza (60-65%) e una maggiore variabilità inter-metodo (CV del 20-40%) a più basse concentrazioni [53]. I fattori causali prevalenti nella variabilità inter-metodo sono rappresentati dall'impiego di diversi tipi di calibratori nei metodi immunometrici "*sandwich*", dalla differente immunoreattività dei calibratori e dalla mancanza di una preparazione di riferimento da ipofisi umana [53, 54]. Va osservato, inoltre, che esistono importanti variabili pre-analitiche in grado di influenzare la stabilità delle concentrazioni di ACTH nel plasma: l'emolisi, il rapido congelamento e l'eventuale aggiunta di stabilizzanti (N-etil-maleimide) [55].

In base ai dati di letteratura, valori superiori a due volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento (LSR) sono considerati suggestivi per l'ISP [7], mentre valori inferiori a 12 pmol/L (55 ng/L) non escludono l'ISS, perché, a bassi livelli, i metodi immunometrici non presentano la sensibilità necessaria per distinguere i soggetti sani dai pazienti con iposurrenalismo centrale.

T2 Aldosterone e renina

Le concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone non sono modificate nelle forme centrali di IS, ma nelle forme primarie sono spesso i primi indicatori ormonali che si modificano, in particolare la renina [56], che tende a presentare valori maggiori dell'LSR. Tuttavia, in alcuni casi di ISP, per esempio nel deficit familiare di glucocorticoidi o nei pazienti con mutazioni che causano iperplasie surrenaliche congenite più lievi, la produzione surrenalica di mineralcorticoidi può non essere compromessa [7]. Attualmente, si sono affermate nella pratica di laboratorio la determinazione della renina attiva (*plasma renin concentration*, PRC), rispetto alla misura della sua attività (*plasma renin activity*, PRA) e la possibilità di eseguire in automazione con metodi immunometrici la determinazione dei due ormoni su un unico campione di plasma, determinandone il rapporto (*aldosterone to renin ratio*, ARR). La misura simultanea di aldosterone (*plasma aldosterone concentration*, PAC) e PRC consente la rapida classificazione di tutti i disordini del sistema renina-aldosterone [57]. In particolare, un'aumentata concentrazione di PRC in combinazione con livelli di PAC normali o diminuiti (in genere < 100 pmol/L pari a < 36,1 pg/mL) è indicativa di ISP; invece, nelle forme centrali di IS i loro valori non si modificano [5, 58].

Sia la PRC sia la PAC devono essere interpretati sulla base degli intervalli di riferimento proposti dal laboratorio stesso [59]. Gli studi presenti in letteratura indicano, infatti, che diversi fattori pre-analitici (età, sesso, posizione del paziente prima e durante il prelievo, terapie farmacologiche in atto ecc.) e analitici (metodo di misura) sono in grado di influenzare gli intervalli di riferimento della PRC e della PAC [59-64].

T2 Deidroepiandrosterone e deidroepiandrosterone solfato

Il deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo solfato (DHEAS) sono steroidi sessuali prodotti prevalentemente dalla zona fascicolata del surrene sotto il controllo dell'ACTH. È noto che nell'IS, in particolare nell'ISP, la

riduzione delle concentrazioni circolanti di DHEA e DHEAS precede la caduta degli steroidi glicoattivi [65, 66]. Il contributo di questi due ormoni nella diagnosi di IS è particolarmente utile se vengono utilizzati intervalli di riferimento distinti per sesso e soprattutto per età, in quanto la loro secrezione surrenalica decresce progressivamente nel corso della vita. La concentrazione di DHEA nel siero è relativamente elevata nel feto e nel neonato e bassa nell'infanzia. Aumenta nel corso della pubertà e diminuisce progressivamente dopo la terza decade di vita. Relativamente al DHEAS, i dati di letteratura indicano che valori superiori a 2,0 µmol/L (0,74 µg/ml) possono essere considerati indicatori di normale funzione surrenalica [65, 66].

Sebbene siano commercializzati metodi di misura con marcatura CE-IV, la determinazione del DHEA è molto meno comune di quella del DHEAS ed è eseguita, in pratica, solo in ambito di ricerca [67, 68].

T1 Test da stimolo con corticotropina

Il test da stimolo con corticotropina è indicato dalle recenti linee guida dell'ES come il *gold standard* per la diagnosi di ISP, in quanto di facile impiego, di basso costo e dotato di maggiore accuratezza diagnostica rispetto al test di tolleranza insulinica [7, 69-72]. Questo test è noto anche come ACTH test, test alla cosintropina o test breve con Synachten®, nome commerciale del tetracosactide, analogo sintetico dell'ACTH endogeno.

Il test è utilizzato nella pratica clinica seguendo protocolli che differiscono tra loro per la durata del test, la via di somministrazione (intramuscolare o endovenosa) e la dose di ACTH somministrata [73]. Comunemente, il test con ACTH a dose standard prevede la misura del CST prima e dopo 30 o 60 minuti dalla somministrazione di un bolo di 250 µg di ACTH per gli adulti e per i bambini di età uguale o maggiore ai 2 anni (125 µg per i bambini di età inferiore ai 2 anni e 15 µg/kg per i neonati). È possibile eseguire anche il test con ACTH a basse dosi (1 µg), ma i dati di letteratura non indicano una migliore performance per la diagnosi di ISP rispetto al test con dose standard [7, 74].

L'interpretazione del test si basa sulla valutazione della concentrazione del CST dopo stimolo con ACTH: secondo le linee guida dell'ES [7], valori di concentrazione di CST inferiori a 500 nmol/L (180 µg/L), a 30 o 60 minuti dalla somministrazione di ACTH, sono indicativi di ISP. Questo *cut-off* deriva da una recente metanalisi condotta da Ospina et al sull'accuratezza diagnostica del test con ACTH ad alto (250 µg) e basso (1 µg) dosaggio nella diagnostica dell'IS sia primaria sia secondaria [72]. In realtà il *cut-off* proposto è solo indicativo, in quanto condizionato dal metodo utilizzato per la misura del cortisolo [12-14]. Per esempio, il limite inferiore dell'intervallo di riferimento del CST dopo 30 minuti dalla stimolazione con ACTH varia da 418 a 574 nmol/L (152-208 µg/L) [cfr. paragrafo "Cortisolo sierico totale"] [12, 75, 76].

Inoltre, i risultati del test da stimolo con corticotropina non sono influenzati dalle variazioni diurne della cortisolemia, pertanto il test può essere eseguito senza particolari restrizioni d'orario.

Nell'interpretare il dato di CST dopo stimolo, come avviene per il CST basale, è necessario tenere in considerazione i fattori che possono influenzare la concentrazione della CBG e dell'albumina (cfr. paragrafi "Cortisolo sierico totale" e "Cortisolo sierico libero"): impiego di estroprogestinici con conseguente aumento della contrazione della CBG e quindi del CST; patologie quali la sindrome nefrosica o le epatopatie,

caratterizzate spesso da bassi livelli di CBG e albumina con conseguente diminuzione della concentrazione del CST. Inoltre, una certa cautela nell'interpretazione dei risultati deve essere posta anche in alcune rare condizioni quali il deficit di CBG, la resistenza ai glucorticoidi e l'ipersensibilità all'ACTH [77, 78].

Proprio per il condizionamento esercitato dalle concentrazioni delle proteine plasmatiche di trasporto sulla misura del CST, alcuni autori hanno valutato l'opportunità di utilizzare il CS dopo stimolo con ACTH, riportando un'accuratezza diagnostica soddisfacente e paragonabile a quella del CST [67, 76]. Un recente lavoro ha tuttavia evidenziato una migliore performance del CST dopo test da stimolo con ACTH [77]. Gli stessi autori hanno concluso però che, nella pratica clinica, per il raggiungimento di una corretta diagnosi la differenza tra i due test era trascurabile [79].

T1 Raccomandazioni pratiche per la diagnosi di insufficienza surrenalica primaria

Utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), le raccomandazioni sono state categorizzate in base alla forza (grado 1 e 2) e alla qualità delle prove secondo i livelli H (⊕⊕⊕⊕), M (⊕⊕⊕○), L (⊕⊕○○) e VL (⊕○○○) [80, 81].

Raccomandazione 1. CST o ICL o CSM, associati alla misura dell'ACTH, rappresentano il test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale) (1/⊕⊕⊕⊕).

Raccomandazione 2. Rilevare un valore di PRC superiore all'LSR, associato a un valore basso-normale di PAC, suggerisce l'esecuzione del test combinato basale (2/⊕⊕○○).

Raccomandazione 3. Rilevare un valore basso di DHEAS (< 2,0 μmol/L o 0,74 μg/mL) suggerisce l'esecuzione del test combinato basale (2/⊕⊕○○).

Raccomandazione 4. Rilevare un valore di CST < 140 nmol/L (50 μg/L) o di ICL inferiore a 12 o di CSM inferiore a 4,1 nmol/L (1,5 μg/L), associato a un valore di ACTH superiore a due volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento metodo-dipendente, è fortemente indicativo di ISP (1/⊕⊕⊕○).

Raccomandazione 5. La conferma diagnostica di ISP va effettuata con il test dinamico all'ACTH a dose standard: valori di CST inferiori a 500 nmol/L (180 μg/L) sono diagnostici per ISP. Al momento non sono validati valori analoghi per ICL o CSM (1/⊕⊕⊕⊕).

Conflitti di interesse Nessuno

Bibliografia

1. Neary N, Nieman L (2010) Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis, and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 17:217-223
2. Addison T (1855) On the constitutional and local effects of disease of supra-renal capsules. London: Samuel Highley
3. Betterle C (2009) Le malattie autoimmuni del surrene. In: Tozzoli R, Bizzaro N, Villalta D et al (Eds) Il laboratorio nelle malattie autoimmuni d'organo. Bologna: Esculapio, pp. 173-202
4. Lovas K, Husebye ES (2002) High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf) 56:787-791
5. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP (2014) Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152-2167
6. Betterle C, Morlin L (2011) Autoimmune Addison's disease. Endocr Dev 20:161-172
7. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 101:364-389
8. Husebye ES, Allolio B, Artl W et al (2014) Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med 275:104-115
9. Hinz LE, Kline GA, Dias VC (2014) Addison's disease in evolution: an illustrative case and literature review. Endocr Pract 20:e176-e179
10. Michels A, Michels N (2014) Addison disease: early detection and treatment principles. Am Fam Physician 89:563-568
11. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C (2013) Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 19:445-456
12. Klose M, Lange M, Rasmussen AK et al (2007) Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. J Clin Endocrinol Metab 92:1326-1333
13. Gatti R, Antonelli G, Prearo M et al (2009) Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. Clin Biochem 42:1205-1217
14. Roberts RF, Roberts WL (2004) Performance characteristics of five automated serum cortisol immunoassays. Clin Biochem 37:489-493
15. Hagg E, Asplund K, Lithner F (1987) Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 26:221-226
16. Watts NB, Tindall GT (1988) Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. JAMA 259:708-711
17. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL (1998) Evaluation of integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 83:2350-2354
18. Le Roux CW, Meeran K, Alghband-Zadeh J (2002) Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short synacthen test in outpatient assessment? Ann Clin Biochem 39:148-150
19. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. J Clin Endocrinol Metab 88:4193-4198
20. Arit W, Allolio B (2003) Adrenal insufficiency. Lancet 361:1881-1893
21. Deutschbein T, Unger N, Mann K et al (2009) Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. Horm Metab Res 41:834-839
22. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV et al (2008) Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metanalysis. J Clin Endocrinol 3:4245-4253
23. Tsai SL, Seiler KJ, Jacobson J (2013) Morning cortisol levels affected by sex and pubertal status in children and young adults. J Clin Res Pediatr Endocrinol 5:85-89
24. Nieman LK (2003) Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 26:74-82
25. Jones SL, Trainer PJ, Perry L et al (1994) An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. Clin Endocrinol (Oxf) 41:123-128
26. Orme SM, Peacey SR, Barth JH et al (1996) Comparison of tests of stress-related cortisol secretion in pituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf) 45:135-140
27. Tordiman K, Jaffe A, Trostanetsky Y et al (2000) Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin

(ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity, and accuracy in comparison with high-dose (250 microgram) test. Clin Endocrinol 52:633-640
28. Suliman AM, Smith TP, Labib M et al (2002) The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 56:533-539
29. Dhillo WS, Kong WM, Le Roux CW et al (2002) Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Eur J Endocrinol 146:231-235
30. Reynolds RM, Stewart PM, Seckl JR et al (2006) Assessing the HPA axis in patients with pituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf) 64:82-85
31. Karagiannis AKA, Nakouti T, Pipili C et al (2015) Adrenal insufficiency in patients with decompensated cirrhosis. World J Hepatol 7:1112-1124
32. Vogeser M, Mohnle P, Briegel J (2007) Free serum cortisol: quantification applying equilibrium dialysis or ultrafiltration and an automated immunoassay system. Clin Chem Lab Med 45:521-525
33. Arafah B (2006) Review: hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitation of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 91:3725-3745
34. Brossaud J, Gatta B, Tabarin A et al (2015) Different methods to estimate serum free cortisol: a comparison during cortisol tetracosactide testing. Clin Chem Lab Med 53:1367-1373
35. Turpeinen U, Hämäläinen E (2013) Determination of cortisol in serum saliva and urine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 27:795-801
36. Tan T, Chang L, Woodward A et al (2010) Characterizing adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. J Hepatol 53:841-848
37. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I (2001) Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. Intensive Care Med 27:1584-1591
38. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM et al (2003) Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. J Clin Endocrinol Metab 88:2045-2048
39. Bonte HA, van den Hoven RJ, van der Sluijs Veer G, Vermes I (1999) The use of free cortisol index for laboratory assessment of pituitary-adrenal function. Clin Chem Lab Med 37:127-132
40. Le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J et al (2002) Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. Ann Clin Biochem 39:406-408
41. Vincent RP, Atogo-Asse FE, Dew T et al (2009) Serum total cortisol and free cortisol index give different information regarding the hypothalamus-pituitary-adrenal axis reserve in patients with liver impairment. Ann Clin Biochem 46:505-507
42. Degand T, Monnet E, Durand F et al (2015) Assessment of adrenal function in patients with acute hepatitis using serum free and total cortisol. Dig Liver Dis 47:783-789
43. Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W (1987) Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. J Steroid Biochem 26:197-202
44. Dorin RI, Pai HK, Ho JT et al (2009) Validation of a simple method of estimating plasma free cortisol: role of cortisol binding to albumin. Clin Biochem 42:64-71
45. Ho JT, Al-Musashi H, Chapman MJ et al (2006) Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. J Clin Endocrinol Metab 91:105-114
46. Restituto P, Galofrè JC, Gil MJ et al (2008) Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. Clin Biochem 41:688-692
47. Raff H (2009) Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 94:3647-3655
48. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Flitsch J et al (2012) Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automated immunoassay. Eur J Endocrinol 166:613-618
49. Ceccato F, Barbot M, Zilio M et al (2013) Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 169:31-36
50. D'Aurizio F, Tozzoli R, Dorizzi RM et al (2015) La diagnostica di laboratorio delle malattie del surrene. Raccomandazioni pratiche per la sindrome di Cushing. Riv Ital Med Lab 11:132-149
51. Ju Bae Y, Gaudl A, Jaeger S et al (2016) Immunoassay or LC-MS/MS for the measurement of salivary cortisol in children? Clin Chem Lab Med 54:811-822

52. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Hartmann MF et al (2011) Measurement of urinary free cortisol by current immunoassays: need for sex-dependent reference ranges to define hypercortisolism. Horm Metab Res 43:714-719
53. Pecori Giraldi F, Saccani A, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology (2011) Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. Eur J Endocrinol 164:505-512
54. Lindsay JR, Shanmugan VK, Oldfield EH et al (2006) A comparison of immunometric and radioimmunoassay measurement of ACTH for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest 29:983-988
55. Livesey JH, Dolamore B (2010) Stability of plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH): influence of hemolysis, rapid chilling, time, and the addition of maleimide. Clin Biochem 43:1478-1480
56. Betterle C, Dal Prà C, Mantero F et al (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 23:327-364
57. Diederich S, Mai K, Bahr V et al (2007) The simultaneous measurement of plasma-aldosterone and renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115:433-438
58. Abraham SB, Abel BS, Sinaii N et al (2015) Primary vs secondary adrenal insufficiency: ACTH-stimulated aldosterone diagnostic cut-off values by tandem mass spectrometry. Clin Endocrinol 83:308-314
59. Rehan M, Raizman JE, Cavalier E et al (2015) Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem 48:377-387
60. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E et al (2012) Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res 44:170-176
61. Hannemann A, Friedrich N, Ludermann J et al (2010) Reference intervals for aldosterone, renin, and the aldosterone-to-renin ratio in the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1). Horm Metab Res 42:392-399
62. Kerstens MN, Muller Kobold AC, Volmer M et al (2011) Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. Clin Chem 57:1607-1611
63. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N et al (2012) Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. Eur J Endocrinol 167:7-15
64. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al (2016) The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:1889-1916
65. Al-Aridi R, Abdelmannan, Arafah BM (2011) Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. Endocr Pract 17:261-270
66. Nasrallah MP, Arafah BM (2003) The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 88:5293-5298
67. Shrivastav TG, Chaube SK, Kariya KP et al (2011) Influence of different homologous and heterologous combinations of antibodies and enzyme conjugates of dehydroepiandrostosterone on the sensitivity and specificity of DHEA ELISA. J Immunoassay Immunochem 32:114-127
68. DHEA ELISA. Instructions for use. http://www.drg-diagnostics.de/files/eia-3415_ifu--dhea_2014-12-02_endeitesfr.pdf (Accesso: 20 luglio 2016)
69. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R et al (1999) Comparison of the low dose short Synacthen test (1 microg), the conventional dose short Synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 84:838-843
70. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. J Clin Endocrinol Metab 88:4193-4198
71. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S (2009) Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease: comparison between serum and salivary cortisol during the high-dose short synacthen test. Eur J Endocrinol 160:9-16

72. Cho HY, Kim JH, Kim SW et al (2014) Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 mcg) and the low-dose short Synacthen test (1 mcg) in assessing central adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 81:77-84
73. Chatha KK, Middle JG, Kilpatrick ES (2010) National UK audit of the short Synacthen test. Ann Clin Biochem 47:158-164
74. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I et al (2016) ACTH Stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 101:427-434
75. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D et al (2013) Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clin Endocrinol (Oxf) 78:673-680
76. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP (2013) Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. Endocr Dev 24:67-85
77. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ (2010) Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. Mol Cell Endocrinol 316:24-34
78. Kosak M, Hana V, Hill V et al (2014) Serum cortisol seems to be a more appropriate marker for adrenocortical reserve evaluation in ACTH test in comparison to salivary cortisol. Physiol Res 63:229-236
79. Elbuken G, Tanriverdi F, Karaca Z et al (2015) Comparison of salivary and calculated free cortisol levels during low and standard dose of ACTH stimulation tests in healthy volunteers. Endocrine 48:439-443
80. Atkins D, Best D, Briss PA et al (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490-1494
81. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ et al (2008) A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab 93:666-673

Fig. 1 Algoritmo diagnostico nel sospetto di insufficienza surrenalica primaria. ACTH: corticotropina plasmatica; CSM: cortisolo salivare del mattino; CST: cortisolo sierico totale; ICL: indice di cortisolo libero; ISP: insufficienza surrenalica primaria; LSR: limite superiore dell'intervallo di riferimento; N: valori compresi nell'intervallo di riferimento; PAC: aldosterone plasmatico; PRC: renina plasmatica.

Copy Edited File Click here to download Figure Fig 1_copyedited.ppt

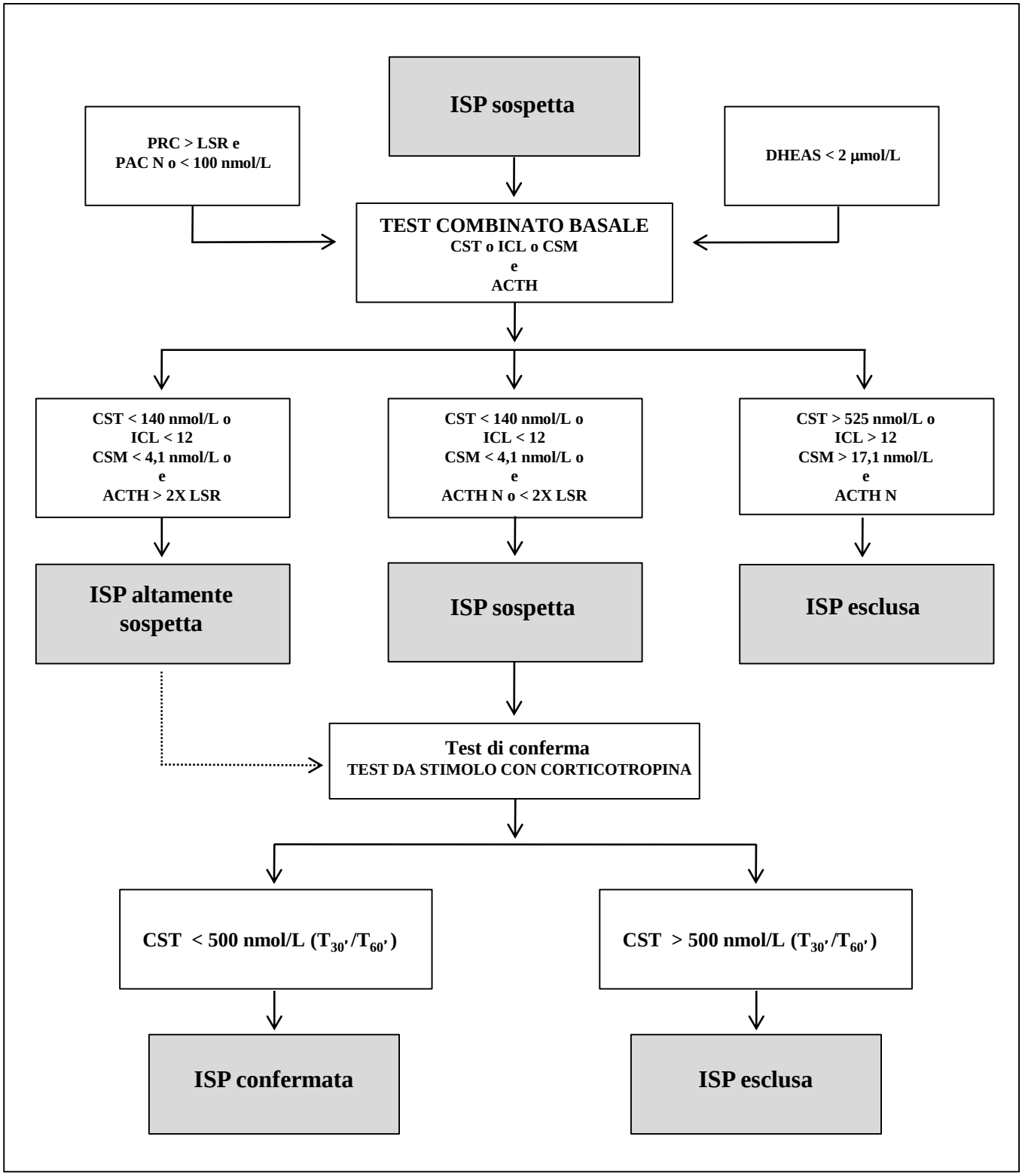


Fig. 1 Algoritmo diagnostico nel sospetto di insufficienza surrenalica primaria. ACTH: corticotropina plasmatica; CSM: cortisolo salivare del mattino; CST: cortisolo sierico totale; ICL: indice di cortisolo libero; ISP: insufficienza surrenalica primaria; LSR: limite superiore dell'intervallo di riferimento; N: valori compresi nell'intervallo di riferimento; PAC: aldosterone plasmatico; PRC: renina plasmatica.

Copy Edited File Click here to download Table Tabella 1_copyedited.doc

Tabella 1 Quadro clinico dell'insufficienza surrenalica cronica

Quadro clinico generale	Astenia Malessere generale Apatia Calo ponderale
Sintomi e segni gastrointestinali	Anoressia Nausea Vomito Dolenzie addominali Diarrea
Sintomi e segni cardiovascolari	Ipotensione ortostatica Sincope
Sintomi metabolici	Ipoglicemia
Sintomi cutanei	Iperpigmentazione della cute e delle mucose Vitiligine Alopecia Perdita di peli ascellari e pubici
Disturbi sessuali	Amenorrea Calo della libido
Alterazioni ematologiche	Eosinofilia Anemia
Alterazioni elettrolitiche	Iposodiemia Iperpotassiemia
Sintomi neuro-psichici	Depressione Psicosi Confusione mentale Delirio Stupor *Pseudotumor cerebri*