

""SINDROMI DA RESISTENZA ALL'ACTH: UNA FORMA CONGENITA DI DIFETTO FUNZIONALE SURRENALICO CHE PUO' METTERE A RISCHIO LA VITA"

M. Bonomi^{1,2}, V. Vezzoli ², B. Cangiano^{1,2}, P.Duminuco ², G. Goggi^{1,2}, S. Federici^{1,2}, L. Persani^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

² IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento Endocrino-Metabolico e Lab di Ricerche Endocrino-Metaboliche

Il surrene, così chiamato perché posto al di sopra del rene, è una ghiandola endocrina che produce una serie di ormoni tra cui il cortisolo, che è di vitale importanza per l'omeostasi dell'organismo e la risposta ai fattori di stress esogeni ed endogeni permettendoci di far fronte alle piccole e grandi emergenze. La mancata produzione di cortisolo è una condizione rara ma potenzialmente letale e in genere si presenta già alla nascita o nelle prime fasi dell'adolescenza. La carenza di cortisolo può portare infatti a crisi ipoglicemiche fin dai primi giorni di vita, ma anche all'incapacità dell'organismo di svilupparsi correttamente durante il periodo neonatale e infantile, o ad infezioni ricorrenti sia nel neonato che negli stadi più avanzati della crescita. La produzione di cortisolo, che avviene a livello della porzione corticale del surrene, è stimolata da un'altra ghiandola endocrina, l'ipofisi, attraverso la produzione di ACTH (ormone adrenocorticotropo). L'ACTH arriva a livello surrenalico e stimola le cellule corticali, interagendo con una struttura posta sulla loro superficie, detta recettore dell'ACTH (ACTHR o MCR2). Le sindromi da resistenza congenita all'ACTH (ACTH resistance syndromes o ARS) comprendono un gruppo di malattie rare in cui l'ACTH è prodotto normalmente ma non è in grado di stimolare le cellule surrenaliche a produrre cortisolo. Si tratta di patologie geneticamente determinate e quindi ereditabili che includono il deficit familiare di glucocorticoidi o FGD (Familial Glucocorticoid Deficiency) e la Sindrome della Tripla A (o Sindrome di Allgrove o AAAS). Le FGD sono dovute a modificazioni del gene che codifica per ACTHR (che causa la FDG di tipo1) o per delle sue proteine accessorie denominate MRAP (che causano la FDG tipo2). La Sindrome della tripla A è una malattia molto rara, caratterizzata da tre manifestazioni cliniche principali che sono acalasia (assente coordinazione della motilità dell'esofago con difficoltà alla deglutizione), insufficienza surrenalica (o malattia di Addison) e alacrimia (assenza di lacrime). L'esordio della AAAS avviene tra il periodo neonatale e l'età giovane-adulta. Nella prima infanzia sono diagnostici della malattia l'alacrimia e, eventualmente, l'acalasia; nell'infanzia e durante l'adolescenza, compaiono l'acalasia e l'insufficienza surrenalica; in età giovane-adulta, il quadro può associarsi anche a danni neurologici. La malattia è causata da mutazioni del gene AAAS, che codifica per una proteina chiamata ALADIN, importante per il trasporto di enzimi tra nucleo e citoplasma. Diversi studi hanno contribuito a risolvere alcune delle sue caratteristiche molecolari ed identificare alcune sue molecole partner. Tuttavia, non è ancora stato chiarito il meccanismo patogenetico con cui alterazioni di ALADIN causino le

manifestazioni cliniche descritte nella AAAS. Il nostro laboratorio ha recentemente avuto modo di studiare dal punto di vista genetico diversi casi che ci sono stati inviati con sospetto di AAAS. Le indagini genetiche hanno confermato la presenza di varianti del gene causativo, che abbiamo caratterizzato mediante studi di laboratorio in modelli cellulari specifici, dimostrando il loro potenziale negativo sulla funzione della proteina. L'analisi genetica dei pazienti e la successiva caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base di questi difetti genici è fondamentale per la comprensione del ruolo della proteina ALADIN nell'insorgenza di questa grave forma di iposurrenalismo congenito sindromico. Inoltre, il lavoro svolto nei nostri laboratori potrebbe contribuire anche ad identificare potenziali target farmacologici atti a migliorare il trattamento della patologia. Infatti, ad oggi, gli approcci terapeutici per la AAAS sono mirati a controllare le sue singole manifestazioni, non sempre con risultati ottimali.