

Terapia e follow-up dell'Iperplasia Surrenale Congenita

Prof. A.Balsamo



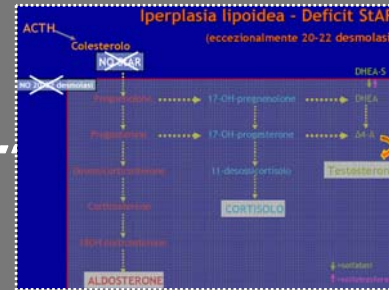
Università di Bologna

Dipartimento per la salute di Donna, Bambino e adolescente

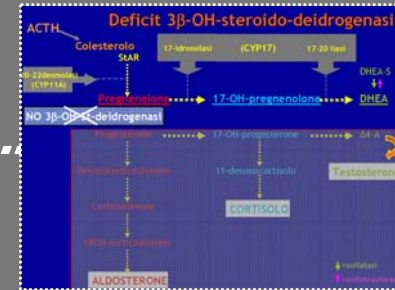
Direttore Prof.A.Cicognani

Deficit enzimatici causativi di ISC

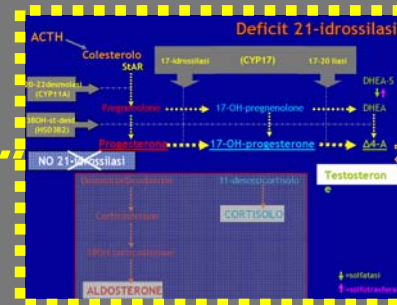
- *20-22-desmolasi (StAR Protein).....*



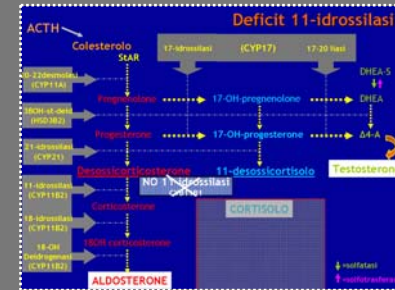
- *3β-OH-S-deidrogenasi.....*



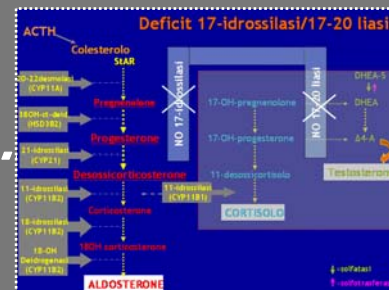
- *21-idrossilasi.....*



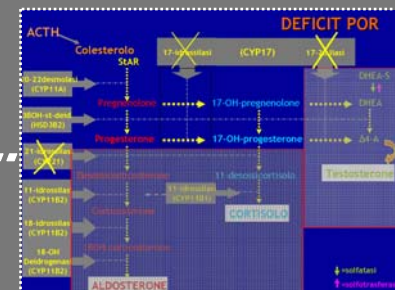
- *11-idrossilasi.....*



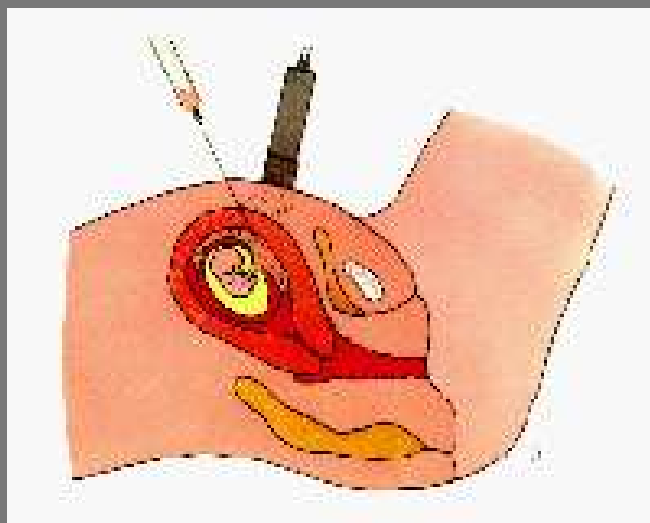
- *17-idrossilasi/17-20-liasi.....*



- *P450-ossidoreduttasi.....*

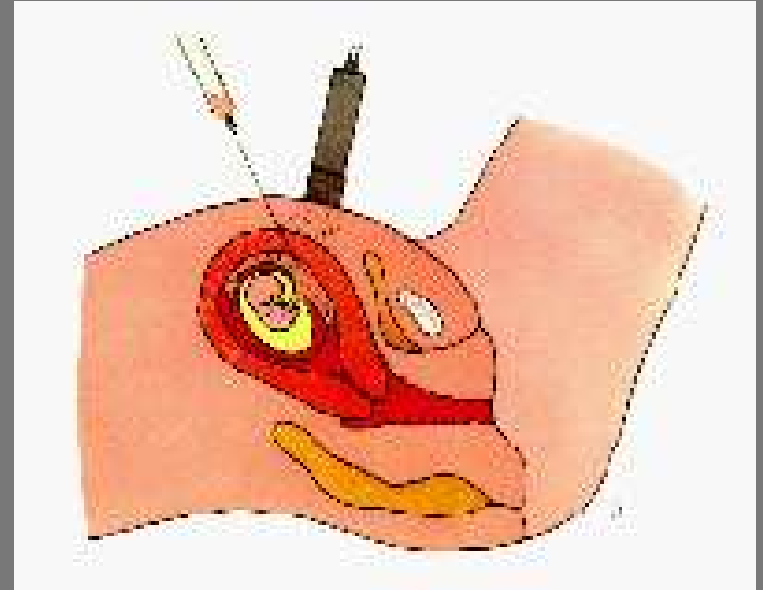


Periodo Prenatale



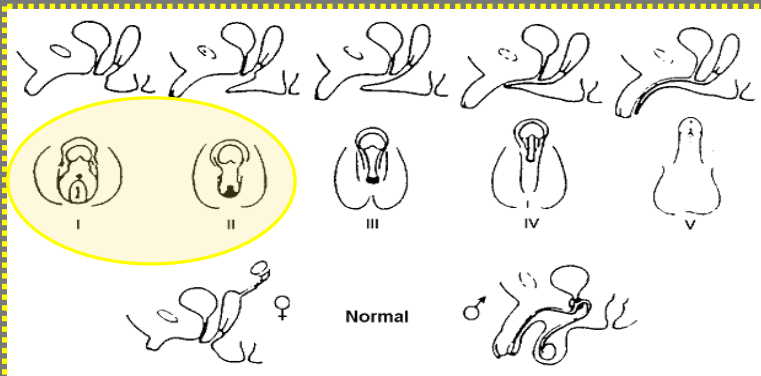
Diagnosi e trattamento prenatale dell'ISC

- **Scopi:** prevenire la virilizzazione dei genitali esterni nei feti affetti di sesso femminile.
- **Razionale per il trattamento prenatale:** trattare il feto con desametazone somministrato alla madre, in modo da sopprimere l'iperandrogenismo surrenalico del feto;
- l'uso del desametazone è correlato alla sua resistenza all'azione dell' 11β -HSD2 placentare.



Risultati del trattamento (desametazone 20µg/kg)

Efficace nel ridurre significativamente o addirittura eliminare la virilizzazione in oltre l'85% dei casi, purchè iniziata con le giuste dosi e nelle fasi precoci della gravidanza (<7a sett.)

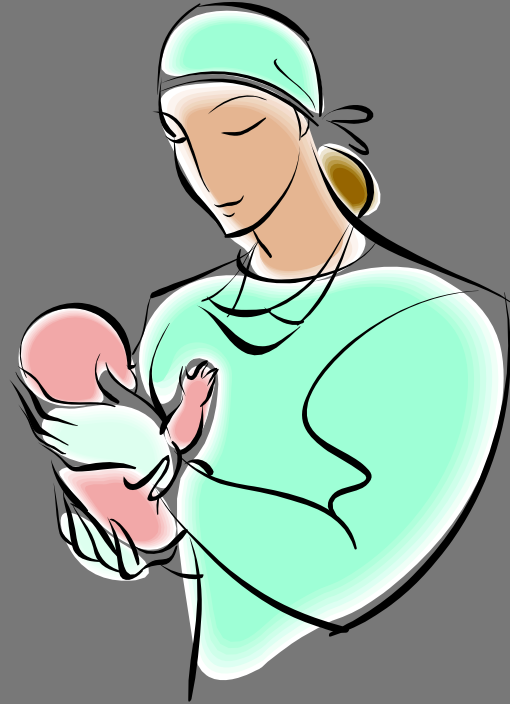


Sicurezza del trattamento

- Terapia da considerare sperimentale e da proporre in centri specialistici che si possano fare carico della parte informativa, diagnostica e assistenziale.

- Protocolli internazionali (SIEDP/PREDEX)

Periodo neonatale



La gestione del neonato con ISC classica è impegnativa

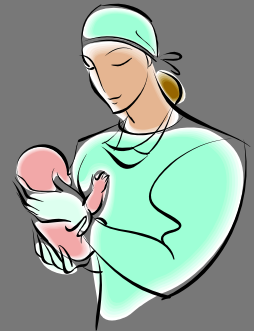
I neonati con genitali ambigui devono essere considerati un'emergenza medica che richiede attenzione ed esperienza

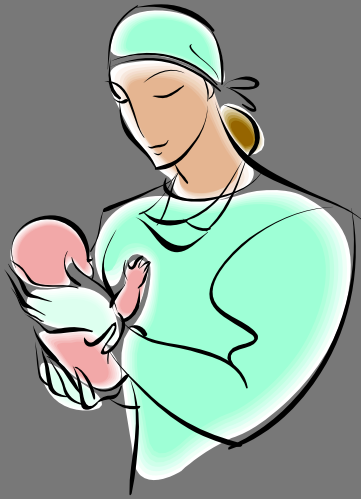
- La causa più comune di genitali ambigui nel neonato è l'ISC classica
- La causa più comune di ISC è il deficit di 21-idrossilasi
- 2/3 di questi pazienti sono affetti da perdita di sali

- I neonati sono particolarmente vulnerabili a:
 - ipovolemia
 - alterazioni degli elettroliti
 - ipoglicemia

- Aumentata mortalità è stata segnalata nei pazienti con ISC

- Nonostante l'inizio di terapia ormonale sostitutiva e di educazione alla famiglia, l'8% dei pazienti ha sperimentato ipoglicemie nel primo anno di vita.





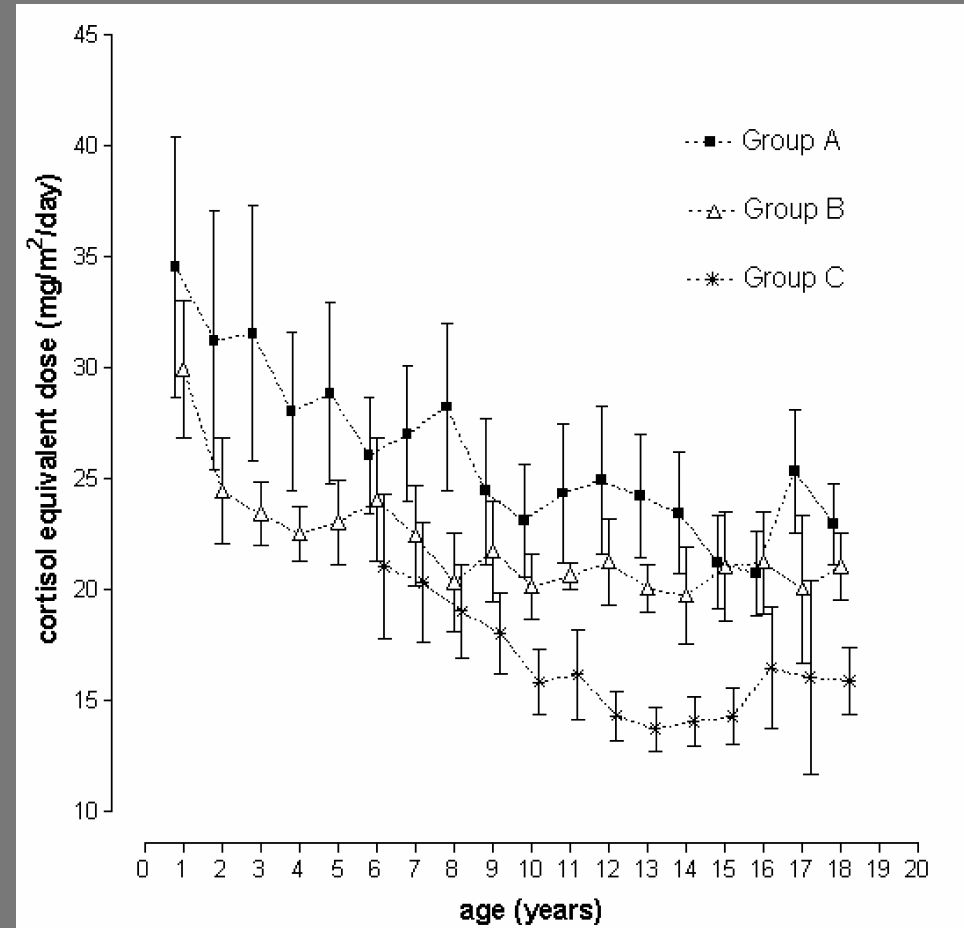
Trattamento neonati/bambini

- L'obiettivo terapeutico dovrebbe tendere a trovare la minima dose di glicocorticoidi che riesca a mantenere sia concentrazioni accettabili di ormoni corticali surrenalici che un accettabile tasso di crescita lineare del bambino.



Trattamento con glicocorticoidi (neonato/bambino)

- **Idrocortisone** suddiviso in due o tre dosi giornaliere
 - Cortisone acetato non raccomandabile
- **10-20 mg/m²/die** (secrezione fisiologica di F ~6-7 mg/m²/die);
- Poiché la **clearance dello Idroc.** ↓ durante le ore **serali**, non è consigliabile caricare alla sera la dose giornaliera più elevata





Trattamento con mineralcorticoidi (neonati/bambini)

- Il trattamento con mineralcorticoidi è ottenuto con il **Fluoroidrocortisone**. La dose dovrebbe essere modificata in modo da mantenere PRA nel range medio normale;
- **0.1 mg/die** è la dose media (range 0.025-0.2 mg), suddivisa in due dosi giornaliere equivalenti (66%)* o in una singola dose al mattino (33%)*;
- supplementazione con **NaCl : 1-3 g/die** (=17-51 mEq/die)
- La terapia con fludrocortisone è raccomandata anche nei pazienti con ISC classica senza manifesta perdita di Sali, perché permette un migliore controllo.



Trattamento (neonati/bambini)

- I parenti e/o i pazienti devono avere l'opportunità di ricevere una **consulenza psicologica** appropriata all'età e al sesso all'epoca della diagnosi iniziale e successivamente.
- Nelle pazienti con virilizzazione, è necessaria la **chirurgia riparativa** dei genitali esterni, anche se la filosofia e la pratica corrente su questo aspetto sono in evoluzione, e perfino controverse.

Periodo infantile prepuberale



Nel considerare la gestione del periodo prepuberale, la crescita corporea costituisce uno dei problemi più rilevanti.



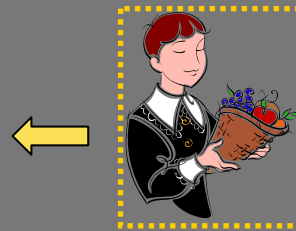
Crescita e sviluppo



- Una meta-analisi di dati provenienti da 18 centri e dati personali pubblicati, hanno mostrato che l'altezza adulta media dei pazienti con ISC classica era di **1.4 DS (10 cm) al di sotto della media** generale della popolazione
- Diversi studi hanno suggerito che il trattamento durante i primi 2 anni di vita e durante il periodo puberale sono i fattori più importanti che influenzano il risultato staturale finale
 - migliore statura adulta nei pazienti diagnosticati e trattati più precocemente
 - scarso risultato accrescitivo allorchè dosi \uparrow di glicocorticoidi sono state utilizzate nei primi 2 anni di vita
 - Complicazione da pubertà precoce centrale, che si sviluppa allorchè la diagnosi di ISC è ritardata

Trattamento periodo peri-puberale/puberale

- **Idrocortisone (12-18 mg/m²/die)** suddiviso in tre dosi

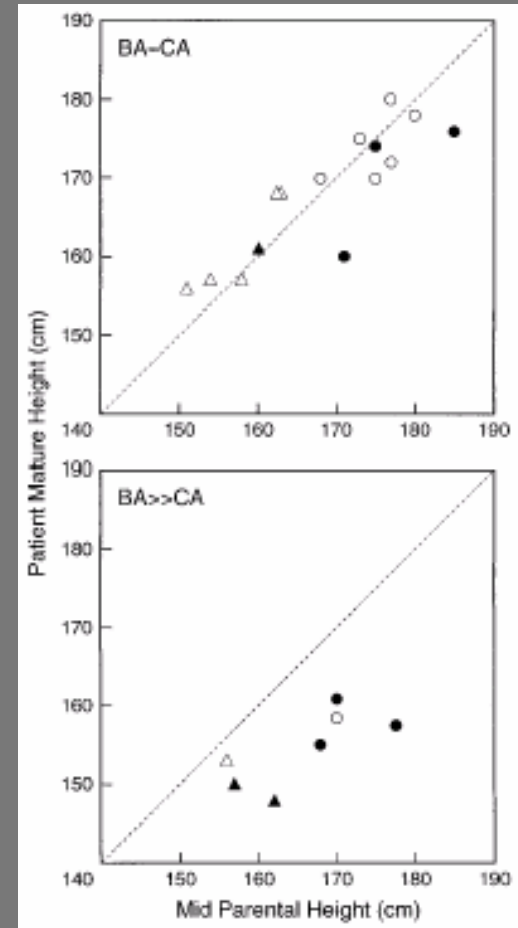


- Glucocorticoidi ad attività più prolungata:

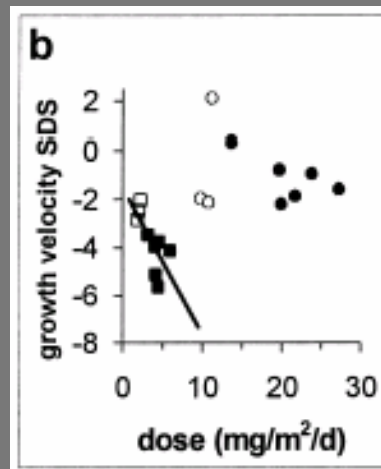


Desametazone (70:1
potenza relativa rispetto
all'Idroc; prima di andare
a letto)

Prednisone/prednisolone
(15:1 potenza relativa
rispetto all'Idroc.; in due
dosi)

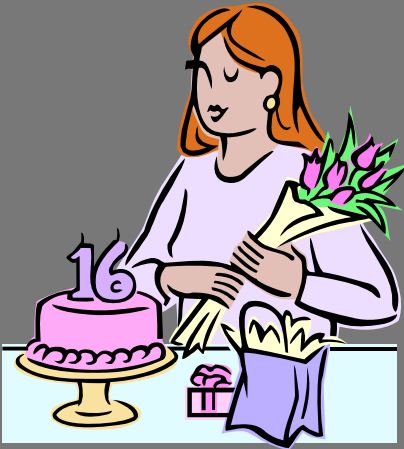


Rivkees et al, Pediatrics, 2000



Punthakee et al, J.Pediatrics, 2003

Periodo Puberale



Nonostante terapia sostitutiva e compliance ottimali, spesso il controllo della ISC classica alla pubertà è inadeguato

Trattamento puberale



Problemi

- **Alterazioni nella farmacocinetica del cortisolo**
 - aumentata clearance
 - aumentato volume di distribuzione
 - emivita invariata
- **Aumentata sensibilità del recett. androgenico**
 - scarso spurt accrescitivo
 - progressione rapida dell'età ossea

Proposte risolutive

- **Combinazione di dosi di Idrocortisone durante il giorno con una dose notturna di prednisone in modo da sopprimere il rialzo notturno dello ACTH**



Monitoraggio della dose

neon. ogni 1-2 mesi, poi ogni 4-6 mesi



- I criteri biologici per ottimizzare il trattamento sono controversi

- Alcuni autori usano principalmente **parametri clinici**
 - Velocità di crescita
 - Età ossea
- Altri misurano principalmente **i livelli ormonali**
 - 17-OH-P serici o salivari
 - androstenedione
 - Testosterone
 - 3 α -androstenediolo

- **17-OH-P**

- Dovrebbe essere mantenuto in un range ragionevole al mattino prima della dose terapeutica (5-20 ng/ml)
- Dovrebbero essere mantenute variazioni nictemerali e al nadir i valori dovrebbero essere <3ng/ml

- **Testosterone**

- Dovrebbe essere mantenuto all'interno del normale range dell'età nei bambini prepuberi e nelle bambine di ogni età; nei maschi puberi T e LH/FSH indicano se il trattamento è ben controllato

- **Androstenedione**

- Dovrebbe essere mantenuto nel normale range sia per i maschi che per le femmine; nelle femmine puberi A e LH indicano il rischio per lo sviluppo di sindrome dell'ovaio policistico

Monitoraggio della dose


(mineralcorticoidi)

- **Livelli ormonali**

- Renina (PRA)
- Aldosterone

- **Elettroliti**

- potassio
- sodio



Dovrebbero rientrare nei normali valori per l'età, ma non al di sotto, per evitare il sovradosaggio

- **Pressione arteriosa**

valutazione routinaria

Prospettive di follow-up

- Monitoraggio rischio metabolico da possibile ipercorticismismo iatrogeno:

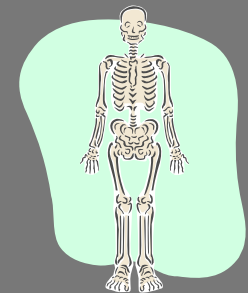
- **Rischio cardiovascolare ?**

- Tendenza all'obesità, displipidemia
- Aumentata resistenza insulinica
- Aumentato spessore dell'intima/media vascolare
- ipertensione arteriosa



- **Rischio per osteoporosi/osteopenia ?**

- ridotti livelli di densità minerale ossea
- alterati livelli dei markers del metabolismo osseo



Aspetti alternativi di follow-up

- **“Adrenal rests” nelle gonadi ?**

- Frequenti nel maschio (30-50%)
- Molto rari nella femmina



- **Adeguate supporto psicologico**

- Diagnosi
- Interventi chirurgici correttivi
- Prime relazioni affettive



- **Associazioni di genitori e pazienti**

- Ruolo importante nel capire e migliorare anche aspetti terapeutici e gestionali della patologia e nel trovare strategie diverse per affrontarli



Dosaggio anti stress e crisi surrenaliche



I pazienti con ISC classica non possono produrre quantità sufficienti di cortisolo in risposta allo stress fisico e necessitano di dosi farmacologiche di idrocortisone in situazioni quali malattie febbrili, interventi chirurgici e traumi.

Dosaggio anti stress

- **Malattie febbrili minori, traumi leggeri**

- Aumentare di 2-3 volte la dose usuale per l'intera giornata, sia di glicocorticoidi che di mineral-corticoidi (per bocca)

- Stimolare l'introduzione di carboidrati e liquidi contenenti glucosio

- *I pazienti con **ISC NC** non necessitano di dosi anti-stress, a meno che non vi sia una soppressione iatrogena del surrene*

- **Stress mentale emozionale**



- Non vi è evidenza sulla necessità di dosi più elevate di glicocorticoidi in presenza di stress mentale o emozionale

- ***L'Esercizio**, sebbene costituisca una causa di stress fisico, non richiede un aumento del dosaggio*

- *L'introduzione di quote extra di carboidrati può essere utile per l'esercizio*



Dosi anti-tress e crisi surrenalica

- Se vi è vomito o incapacità ad alimentarsi per os, traumi severi
 - Idrocortisone i.m. o rettale (2 mg/kg, 2 volte al dì)
 - Desossicorticosterone ac. i.m. 2.5 o 5.0 mg (<6aa>)
 - Informazione medica sulla necessità di idratazione e.v.

Tutti i pazienti dovrebbero indossare o portare con sè un tesserino identificativo d'emergenza che specifichi l'insufficienza surrenalica

• Chirurgia o anestesia

–Pre-intervento chir.:

- Idrocortisone e.v. 2 mg/kg
- Desossicorticosterone ac. i.m. 2,5 o 5,0 mg (<6aa>)

–Durante l'intervento:

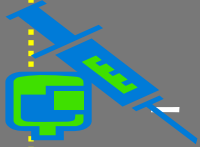
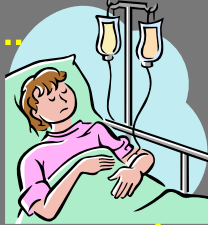
- Perfusione e.v. con soluzione glucosata 10%, NaCl 20% e cortisolo emisuccinato (2.5mg/kg); max vol. di perfusione 150 ml/kg/die

–Post-intervento, alla sera:

- Idrocortisone e.v. 2.5 mg/kg

–Giorni post intervento:

- Desossicorticosterone ac. i.m. 2,5 o 5,0 mg (<6aa>)
- Idrocortisone e.v. o i.m. 2.0 mg/kg due vv./die



Razionale per terapie alternative

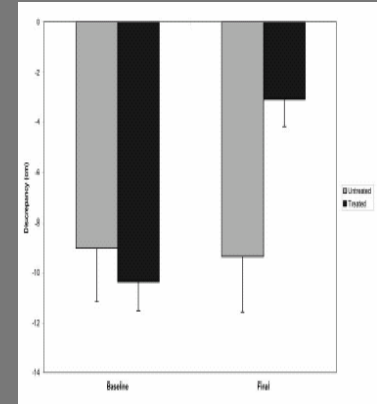
- Nonostante i progressi compiuti negli ultimi 50 anni nel trattamento del deficit di 21-OH-asi, il controllo clinico dei pazienti con ISC non sempre è ottimale;
- Nuovi approcci terapeutici sono stati proposti per l'ISC classica nel tentativo di cercare potenziali soluzioni ad alcuni dei problemi ancora irrisolti.

Nuovi approcci terapeutici per l'ISC classica (1)

- **Nuovi schemi di trattamento combinati** (*Merke et al., JCEM, 2000*):
 - dosi ridotte di idrocortisone
 - antiandrogeni
 - Inibitori dell'aromatasi
- Il **blocco degli androgeni** periferici può essere utile per le donne con ISC e PCOS (*White et al., Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002*)
- La **Metformina** riduce l'iperandrogenismo ovarico e surrenalico, migliorando le alterazioni mestruali nei pazienti con PCOS: lo stesso beneficio potrebbe essere ottenuto nelle pazienti con ISC (*Arslanian et al., JCEM, 2002*)

Nuovi approcci terapeutici per l'ISC classica (2)

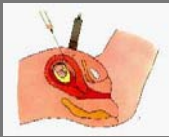
- Trattamento con **ormone della crescita** per migliorare la statura finale
(Lin-Su et al., JCEM, 2005)
- **Agonisti del GnRH** per ritardare lo sviluppo puberale *(Balsamo et al, JCEM, 2003)*
- **Surrenectomia bilaterale** nei pazienti con malattia più severa *(Van Wyk et al, JCEM, 2003)*
- La **terapia genica** potrebbe essere realizzabile per il deficit di 21-idrossilasi, poiché la malattia è causata da un singolo difetto genetico.



Nuovi approcci terapeutici per l'ISC classica

CONCLUSIONI

- **L'applicabilità ed il successo di questi nuovi approcci terapeutici deve avere il supporto dei risultati delle ricerche in corso;**
- **Nessuno di questi trattamenti sperimentali può essere raccomandato come standard di terapia per l'ISC.**



Tappe miliari del trattamento prenatale

- Iniziare il trattamento **prima della 7a settimana** di gestazione
- Partire con una dose di desametazone di **20 $\mu\text{g}/\text{kg}$** (pre-gravidanza), in tre somministrazioni giornaliere
- Continuare il trattamento **durante tutta la gravidanza** allorchè il feto è una femmina affetta