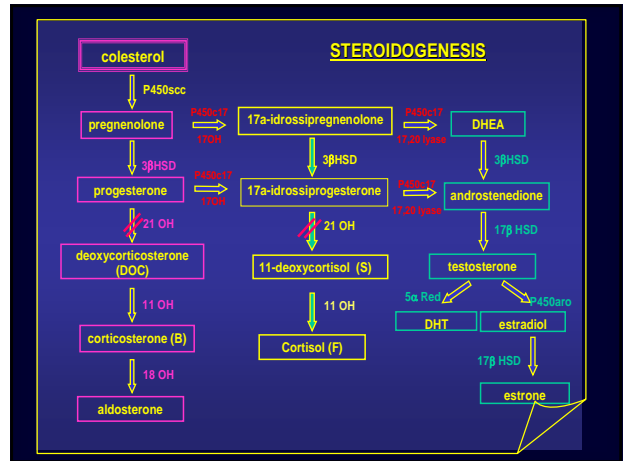
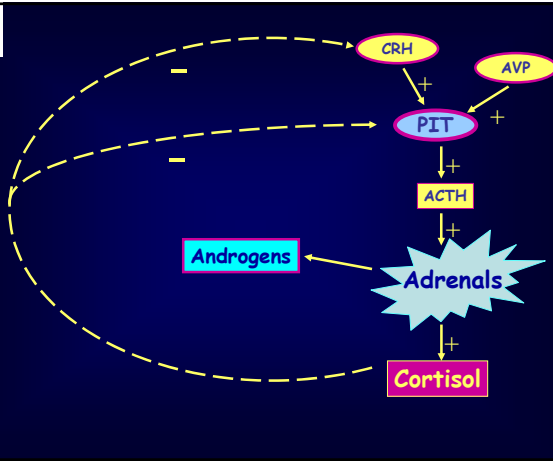
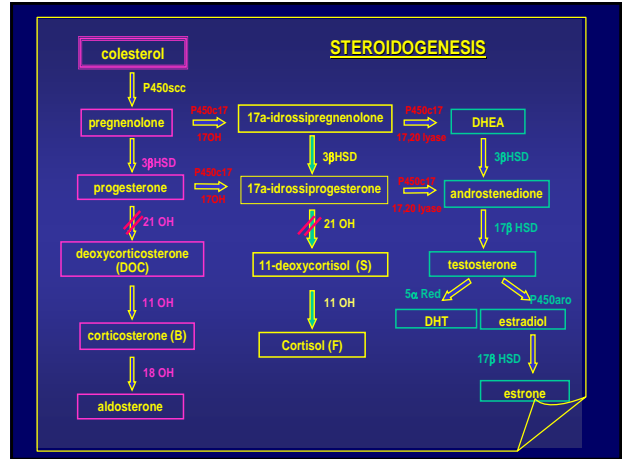




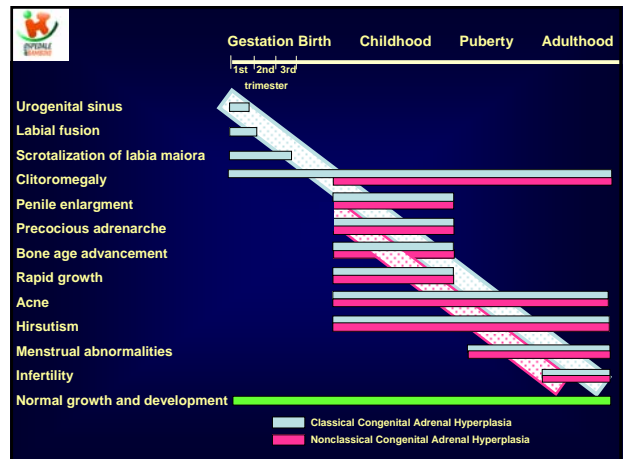
**Corso di Aggiornamento Nazionale  
SIEDP  
Rimini, 10-12 maggio 2007**

**Come e quando trattare una  
sindrome surrenogenitale  
late-onset e criptica**

Lucia Ghizzoni  
Clinica Pediatrica  
Università degli Studi di Parma



**Fenotipo**



## 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study

Carlos Moran, MD, MSc,<sup>1,2</sup> Ricardo Arzú, MD, MPH,<sup>1,3</sup> Enrico Carmina, MD,<sup>4</sup> Didier Desailly, MD,<sup>5</sup> Franca Frazzetti, MD,<sup>6</sup> Lourdes Ibañez, MD,<sup>7</sup> Eric S. Knochenhauer, MD,<sup>8</sup> Jose A.M. Marcondes, MD,<sup>9</sup> Bernice B. Mendonça, MD,<sup>2</sup> Duarte Pignatelli, MD,<sup>2</sup> Michel Pugeat, MD,<sup>2</sup> Vincent Rohner, MD,<sup>2</sup> Phyllis W. Speiser, MD,<sup>2</sup> and Selma F. Witchel, MD<sup>10</sup>  
 Birmingham, Alabama, Pittsburgh, Pennsylvania, Manhasset, New York, Mexico City, Mexico, Palermo and Pisa, Italy, Lille, Lyon, and Angers, France, Barcelona, Spain, São Paulo, Brazil, and Paris, Portugal

Table II. Presenting symptoms retrieved by clinical history in 218 women<sup>a</sup> with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia

Symptom	Children (<10 y) (n = 25)		Adolescents (10-19 y) (n = 64)		Adults											
	No.	%	No.	%	20-29 y (n = 83)		30-39 y (n = 30)		40-49 y (n = 16)		No.	%	No.	%	No.	%
Premature pubarche	23	92	5	8	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Primary amenorrhea	—	—	6	9	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oligomenorrhea	—	—	36	56	48	58	15	50	6	38	—	—	—	—	—	—
Hirsutism	0	0	45	70	68	82	27	90	15	94	—	—	—	—	—	—
Infertility	—	—	0	0	13	16	9	30	3	19	—	—	—	—	—	—

Moran C. et al, Am J Obstet Gynecol, 2000, 183:1468-74

## Deficit di 21-idrossilasi nei pubarchi prematuri

Autori	Casi	21-OH deficit
August et al.	16 F, 2 M	2 fratelli
Rosenfield et al	4 M	0
Granoff et al	10 F, 5 M	0
Klaplowitz et al	19 F, 2 M	0/3
Temeck et al	19 F, 4 M	7 (30%)
Morris et al	28 F, 3 M	0
Rapaport et al	30 F, 3 M	2 F (6%)
Oberfield et al	32 F, 2 M	0
Balducci et al	39 F, 2 M	2 F, 2 M (8%)
Vasconcelos et al	19 F	4 F (21%)
de Sanctis et al	63 F	3 F (5%)
del Balzo et al	21 F, 5 M	1 F (4%)
<b>nostra casistica</b>	<b>127 F, 23 M</b>	<b>10 F, 1 M (7%)</b>

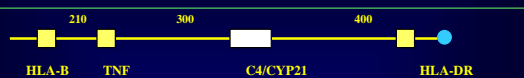
## Disease frequencies in various ethnic groups

Ethnic group	Disease frequency	Carrier frequency
Ashkenazi Jews	1:27	1:3
Hispanics	1:40	1:4
Slavics	1:50	1:5
Italians	1:300	1:10
Heterogeneous population of New York City	1:100	1:6

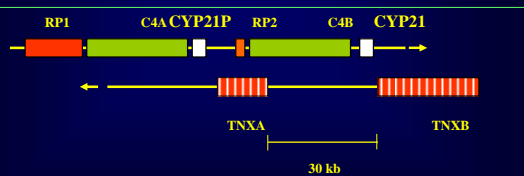
M. New J Clin Endocrinol & Metab 2006; 91(11):4205-4214

## Genotipo

### A. Location of the CYP21 genes within the HLA major histocompatibility complex on chromosome 6p21.3



### B. Map of the genetic region around the CYP21 gene



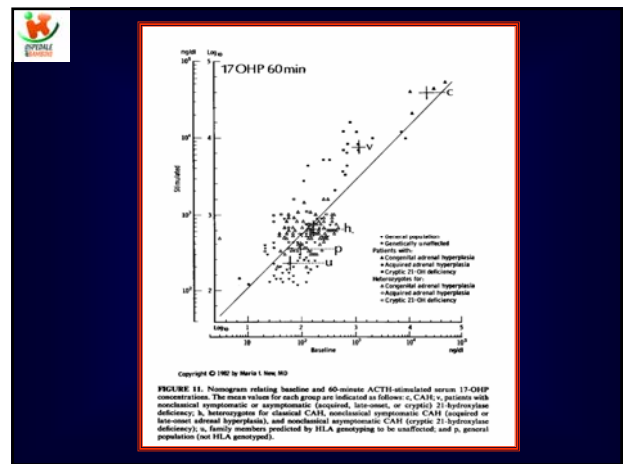
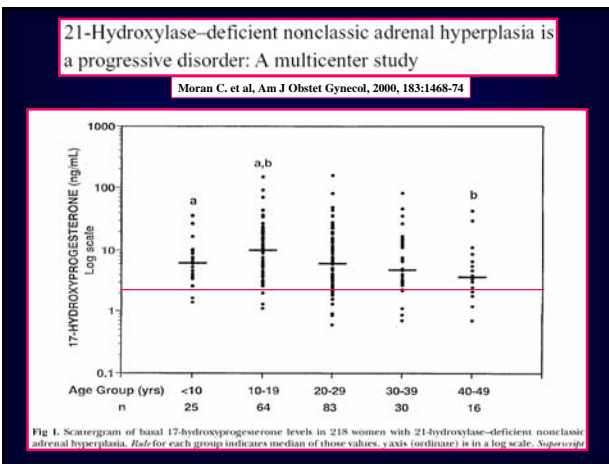
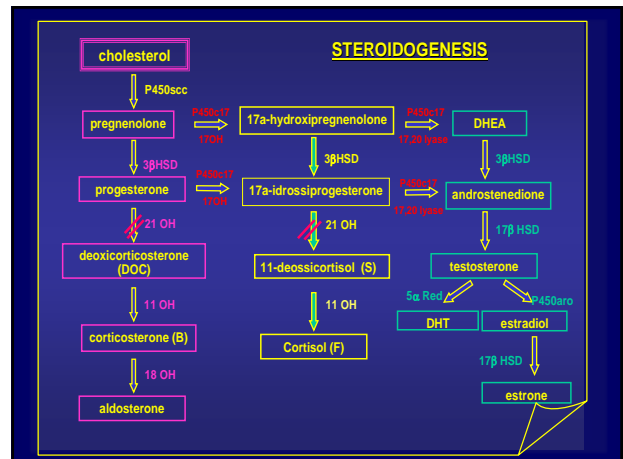
White and Speiser, JCEM 2000

## Common gene mutations of the 21-hydroxylase gene CYP21A2

Exon/intron	Mutation type	Mutation	Phenotype	Severity of enzyme defect (% enzyme activity)
<b>NC mutations</b>				
Exon 1	Missense mutation	P30L	NC	Mild (30-60%)
Exon 7	Missense mutation	V281L	NC	Mild (20-50%)
Exon 8	Missense mutation	R339H	NC	Mild (20-50%)
Exon 10	Missense mutation	P453S	NC	Mild (20-50%)
<b>Classical mutations</b>				
Deletion	30-kb deletion		SW	Severe (0%)
Intron 2	Aberrant splicing	656 A/C-G	SW, SV	Severe (ND)
Exon 3	Eight-base deletion	G110 Δ8nt	SW	Severe (0%)
Exon 4	Missense mutation	I172N	SV	Severe (1%)
Exon 6	Cluster	I236N, V237E, M239K	SW	Severe (0%)
Exon 8	Nonsense mutation	Q318X	SW	Severe (0%)
Exon 8	Missense mutation	R356W	SW, SV	Severe (0%)
Exon 10a	Missense mutation	R483Pa	SW	Severe (1-2%)

M. New J Clin Endocrinol & Metab 2006; 91(11):4205-4214

# Diagnosi



# Terapia

## Tattamento deficit di 21OH non classico

- I pazienti con la forma non classica devono essere trattati solo se **sintomatici** con **glucocorticoidi** per inibire l'eccessiva produzione di CRH ed ACTH da parte dell'ipotalamo e dell'ipofisi e ridurre la produzione surrenalica di androgeni.



## Terapia nei bambini

- Nei bambini il trattamento preferito è l'idrocortisone alla posologia di **10-20 mg/m<sup>2</sup>/die** ripartito in 2 o 3 somministrazioni quotidiane.
- Queste dosi eccedono la fisiologica secrezione di cortisolo da parte di surreni di bambini ed adolescenti sani (6-7 mg/m<sup>2</sup>/die) ma risultano indispensabili per sopprimere adeguatamente la produzione di androgeni surrenalici e per prevenire le crisi di iposurrenalismo.
- Utilizzare il **dosaggio più basso** che permetta una buona soppressione degli androgeni surrenalici e una crescita adeguata
- Nei pazienti che presentano valori elevati di PRA può essere indicata la somministrazione **fludrocortisone (0.1-0.2 mg/die)**.



## Idrocortisone

- La breve emivita dell'idrocortisone minimizza la soppressione della crescita staturale e gli altri effetti collaterali di glucocorticoidi più potenti ed a più lunga durata d'azione.
- La sua breve emivita richiede una somministrazione in **dosi refratte** durante la giornata: una singola dose di idrocortisone non è sufficiente a controllare la secrezione corticosurrenalica.
- Il farmaco non rientra nella farmacopea italiana.



## Trattamento in età postpuberale

- **Prednisone** 5-7.5 mg/die in due somministrazioni quotidiane
- **Desametasone** 0.25-0.5 mg/die in una somministrazione quotidiana.

*Nessun trattamento deve eccedere la dose equivalente di 20 mg/m<sup>2</sup>/die di idrocortisone.*



## Efficacia del trattamento

- L'efficacia del trattamento viene monitorizzata mediante la valutazione dei livelli di **17-OH-P**, dell'**androstenedione**, prima dell'assunzione della dose mattutina.
- Nelle donne e nei maschi prepuberi può essere utilizzato come utile parametro la concentrazione di **testosterone**.
- I valori di **PRA** possono essere utilizzati come parametro dell'adeguatezza della terapia con mineralcorticoidi.
- I valori di **ACTH** rappresentano un ottimo indice di guida per gli adeguamenti della terapia



## Efficacia del trattamento

L'obiettivo della terapia è mantenere i livelli di **17-OH-P** compreso tra **1 e 10 ng/ml** e quelli di androstenedione e testosterone adeguati all'età ed al sesso del paziente. Nelle pazienti puberi eseguire sempre prelievo in fase follicolare del ciclo mestruale.

Monitoraggio attento dell'accrescimento staturale e della maturazione ossea.



## Effetti collaterali

- **Sindrome di Cushing iatrogena** (rapido incremento ponderale, ipertensione arteriosa, striae rubre ed osteopenia)
- **Eccesso iatrogeno di mineralcorticoidi** (ipertensione, tachicardia e valori soppressi di PRA).



## Stress

I pazienti con la forma non classica di deficit di 21-idrossilasi **non** richiedono supplementazioni di idrocortisone in caso di eventi stressanti **se non in trattamento**. Se invece sono in trattamento con glucocorticoidi, e quindi la funzione surrenalica endogena risulta soppressa, è necessaria una supplementazione del dosaggio giornaliero.



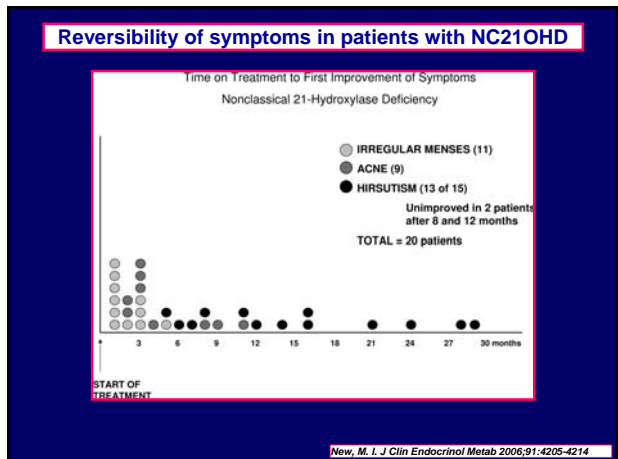
## Stress

In caso di **stress moderato** (febbre, chirurgia minore) è sufficiente triplicare la dose orale di mantenimento di idrocortisone sempre rispettando le 2-3 somministrazioni quotidiane.



## Stress

- In caso di **eventi particolarmente stressanti** (traumi, incidenti) o di incapacità all'assunzione di farmaci per os è necessaria la somministrazione parenterale di **idrocortisone succinato i.m. o e.v.** (Flebocortid fl 100 mg; Solucortef fl 100 mg), ponendo particolare attenzione a che il paziente mantenga un adeguato equilibrio idro-elettrolitico.
- La posologia in caso di interventi chirurgici è di 100 mg/m<sup>2</sup>/die sempre suddiviso in 4 somministrazioni giornaliere.



## Terapia adiuvante dell'iperandrogenismo

### **CIPROTERONE ACETATO**

è un progestinico ideale in quanto dotato di attività antiandrogenica (deprime la secrezione di LH, antagonizza l'azione degli androgeni a livello periferico).

**N.B. L'associazione: ETINIL-ESTRADIOLO + CIPROTERONE ACETATO è considerato il contraccettivo GOLD STANDARD per il trattamento iniziale dell'irsutismo iperandrogenico**

**DIANE: EE 35 µg + CPA 2 mg**



## Terapia adiuvante dell'iperandrogenismo

### **FLUTAMIDE**

- Antiandrogeno agisce bloccando il recettore
- Approvato per terapia CA prostata
- Utilizzato con successo nella terapia dell'irsutismo al dosaggio 62.5-250 mg/die
- Effetti collaterali: epatotossicità, potenziale effetto teratogeno feto



Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women

Lourdes Ibáñez<sup>1,2</sup>, Adriana Jaramillo<sup>1</sup>, Angela Ferrer<sup>1</sup> and Francis de Zegher<sup>2</sup>

Human Reproduction Vol.20, No.7 pp.1833-1836, 2005

Table 1. Results of repeated screening for flutamide (Flu) hepatotoxicity in hyperandrogenic girls, adolescents and young women (n = 105), who received one and/or a lower Flu dose within a context of continuous therapy that successfully regulated the efficacy of decreasing the dose.

Age groups at start of Flu	First 3 months on basal dose			First 3 months on Flu			Hepatic markers			0 months			3 months			Last months			
	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max	Min	SD	Max	Min	SD	Max	Min	SD	Max	
Flu 250 mg/d (n = 22)	15	18	22	6	15	24	6	15	24	AST (U/L)	17	8	26	17	3	21	16	4	20
Flu 125 mg/d (n = 47)	12	15	22	5	11	16	5	17	26	ALT (U/L)	17	8	26	17	3	26	16	7	44
Flu 62.5 mg/d (n = 145)	11	16	22	3	13	18	3	19	54	AST (U/L)	18	5	27	17	3	23	18	3	23

Note: None of the hepatic marker values after 3 months or thereafter differed significantly from those at start (3 months).

1. Lowest dose or higher dose, maximum 250 mg/d.



## Terapia adiuvante dell'iperandrogenismo

### **ESTROPROGESTINICO DI IV GENERAZIONE**

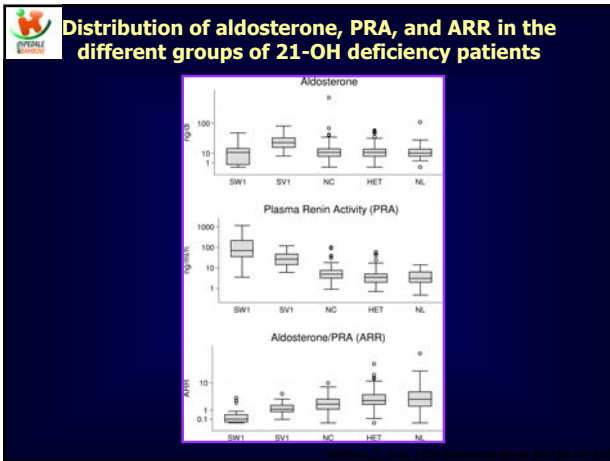
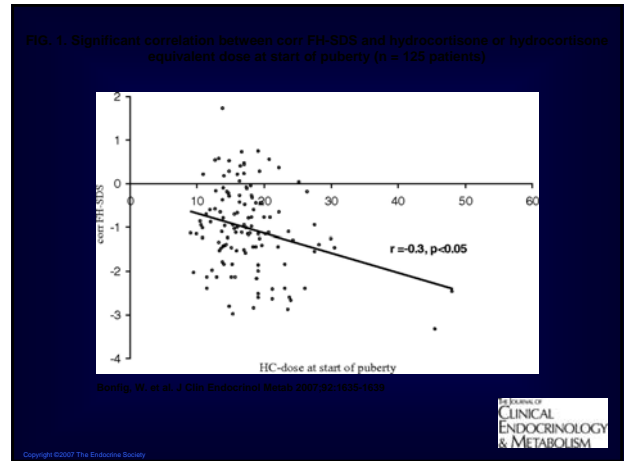
**Etinilestradiolo + Drospirenone: progestinico con proprietà simile al progesterone naturale, incluse attività antimineralecorticoidi ed antiandrogenica**

**YASMIN: EE 30 µg + DRP 0.3 mg**



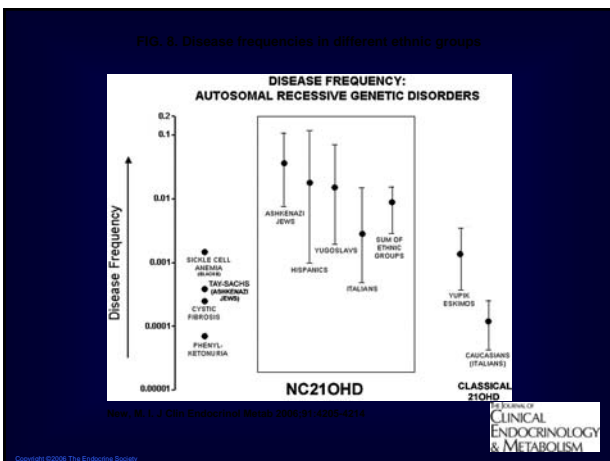
**Grazie per l'attenzione!**





Diagnosi prenatale

- Ammesso che il 50% delle pazienti con la forma non classica di deficit di 21OH sia eterozigote composto per una mutazione classica ed una non classica, vi è un rischio *a priori* che una madre con la forma non classica generi una figlia affetta dalla forma classica, pari allo **0.1% (1/1000)**.
- Rischio non accettabile nella nostra istituzione per fornire diagnosi prenatale (**>1/250**).



**TABLE 7. National health care burden for treatment of hyperandrogenic signs associated with NC21OHD**

Annual expenditure on remedies	Cost	Source
Total skin care	\$5 billion to \$6 billion annually	Richard Granstein, M.D., Chairman of Dermatology, NYPH-WMC
Acne over-the-counter treatment	\$324 million annually	www.drugtopics.com (D. P. Hamacher & Associates)
Acne prescription drugs	\$350 per 2 wk of Benzacilin, topical retinoid, and antibiotics	Diane Berson, M.D., Dermatologist, Women's Center, NYPH-WMC
Hirsutism	Laser treatment \$2000 per five sessions	Diane Berson, M.D., Dermatologist, Women's Center, NYPH-WMC
Electrolysis	\$1200/yr (12 sessions/yr)	American Electrolysis Association

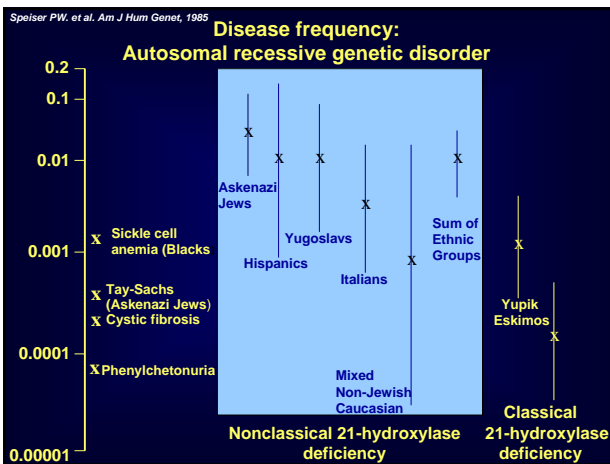
## DEFICIT DI 21 $\alpha$ -IDROSSILASI

### Difetto genetico

Le mutazioni del gene CYP21 possono essere suddivise in 3 categorie, correlate con l'attività enzimatica:

- Delezioni o mutazioni nonsense che aboliscono completamente l'azione dell'enzima: sono in genere associate alla *forma classica di CAH, con perdita di sali*.
- Mutazioni che comportano una persistenza dell'attività enzimatica dell' 1-2%, generalmente associate alla *forma classica di CAH, con semplice virilizzazione*.
- Mutazioni che riducono l'attività enzimatica al 20-60% del normale, spesso associate alla *forma nonclassica di CAH*.

Sebbene nell' 80% dei pazienti vi è una correlazione tra difetto genico e conseguenza funzionale, non sempre il genotipo permette di stabilire il fenotipo risultante.



## 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study

Moran C, et al, Am J Obstet Gynecol, 2000, 183:1468-74

**Table III. Presenting findings of androgen excess in 218 women\* with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia**

Presenting findings	Children (<10 y) (n = 25)		Adolescents (10-19 y) (n = 64)		Adults							
	No.	%	No.	%	20-29 y (n = 83)		30-39 y (n = 30)		40-49 y (n = 16)			
Clitoromegaly	5	20	7	11	5	6	6	20	1	6		
Acne	5	20	19	30	31	10	10	3	3	19		
Hirsutism	1	4	34	53	48	38	20	67	11	69		
Alopecia	0	0	4	6	5	6	3	10	3	19		

## Compromissione attività enzimatica

<b>R356W</b>	<b>Severa</b>	<b>Tipo A</b>
<b>I172N</b>	<b>Moderata</b>	<b>Tipo B</b>
<b>V281L</b>	<b>Modesta</b>	<b>Tipo C</b>

Pazienti con NCAH

A/C                      B/C                      C/C

