

UN CASO DI DEFICIT DI 21 IDROSSILASI NEL MASCHIO

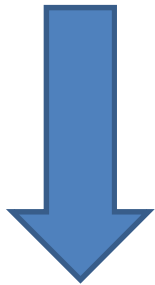
Dr. Ludovica Aliberti

LA PRIMA VISITA

Arriva in ambulatorio **Andrea**

Età : 16 anni e 4 mesi

MOTIVO ?



- **Bassa statura**



ANAMNESI



- Peso e lunghezza alla nascita
- Nascita a termine o prematurità
- Malattie importanti in passato e/o interventi chirurgici
- Tappe dello sviluppo psicomotorio
- Età di insorgenza del pubarca, della crescita fallica
- Età di pubertà dei genitori
- Familiarità per bassa statura e/o per patologie endocrinologiche

ANAMNESI : RISPOSTE

- Nato a termine con peso di 3,3 Kg e lunghezza di 51 cm
- Sviluppo psicomotorio nella norma
- Non malattie importanti in passato e/o interventi chirurgici
- Pubertà dei genitori intorno agli 11 anni
- Insorgenza di pubarca intorno ai 8 anni e mezzo di età(pubarca anticipato).
- Riferisce che da bambino era uno dei più alti della classe; adesso, invece, è il più basso.



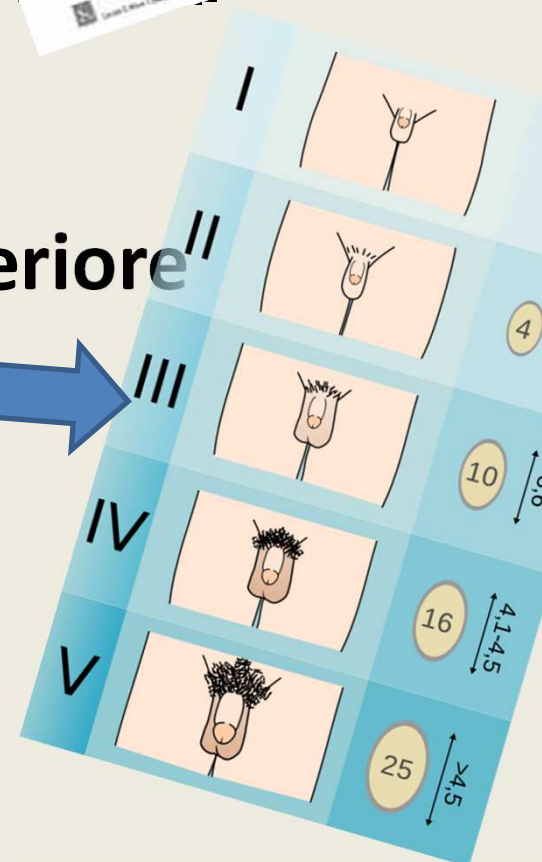
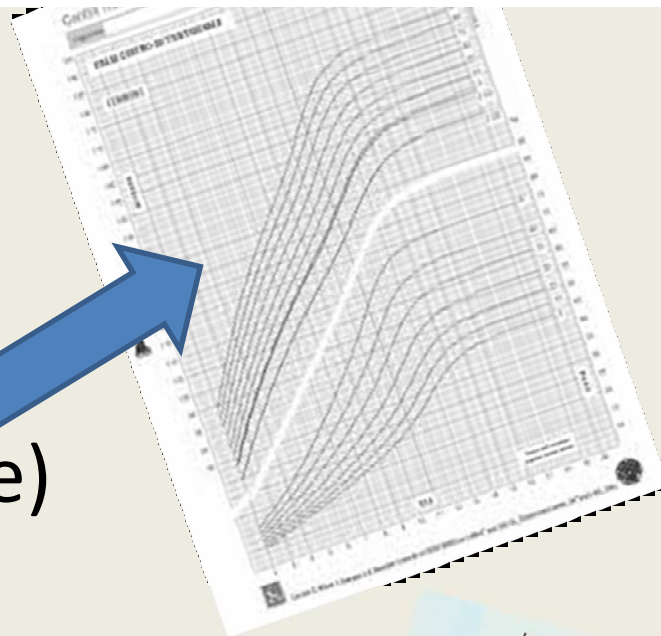
ESAME OBIETTIVO

- **Altezza:** 157.1 cm (-2DS)
- **Peso:** 57.4 Kg (75° percentile)
- **Target genetico :** 168 ± 8 CM

(altezza padre + altezza madre +13)/2 \pm 8cm

- **Acne su viso, braccia e dorso superiore**
- **Stadio puberale :** P5G5
- **Volume testicolare :** testicoli

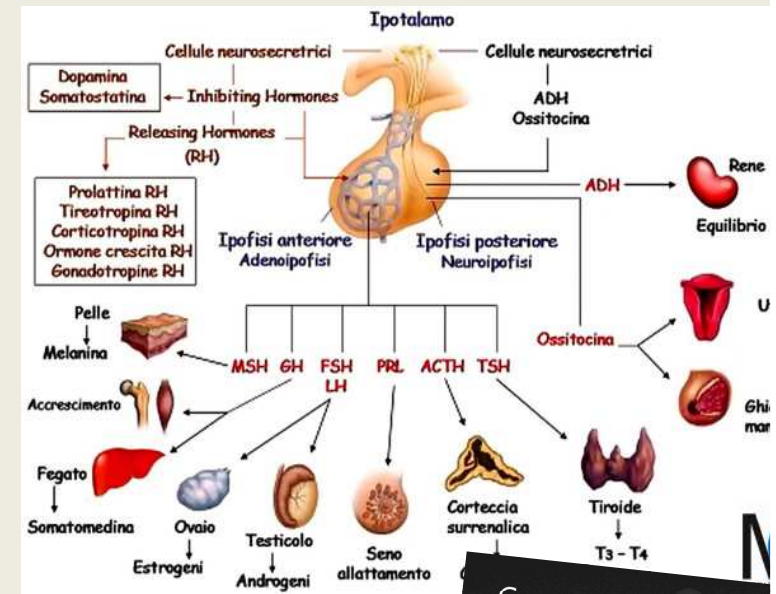
di 25 ml bilateralmente



GESTIONE CLINICA

Si richiedono esami ormonali biochimici e strumentali :

- IGF1
- TSH, FT4
- LH, FSH, testosterone
- DHEAS, 17 OH P
- ACTH, cortisolo
- Anticorpi per screening della celiachia
- IgA totali
- Funzione renale
- RX mano e polso sinistra per età ossea
- Ecografia addominale ,ecografia scrotale



RISULTATI

- Livelli di **17 OH P elevati**



5.98 ng/ml (vn <2 ng/ml)

- Livelli di **DHEAS** lievemente **aumentati**



502 ug/dl (vn 89-427 ug/dl)

- Normali livelli di testosterone (6.09 ng/ml) e cortisolo .
- Età cronologica compatibile con età ossea
- Restanti esami nella norma (TSH, FT4, IGF1, ACTH, IgA totali, Ab anti transglutaminasi, eco addome ed eco scrotale)



ACTH TEST

Visti gli elevati livelli di 17OHP, altamente sospetti ma non ancora diagnostici per deficit di 21 idrossilasi, si decide di eseguire **ACTH TEST**



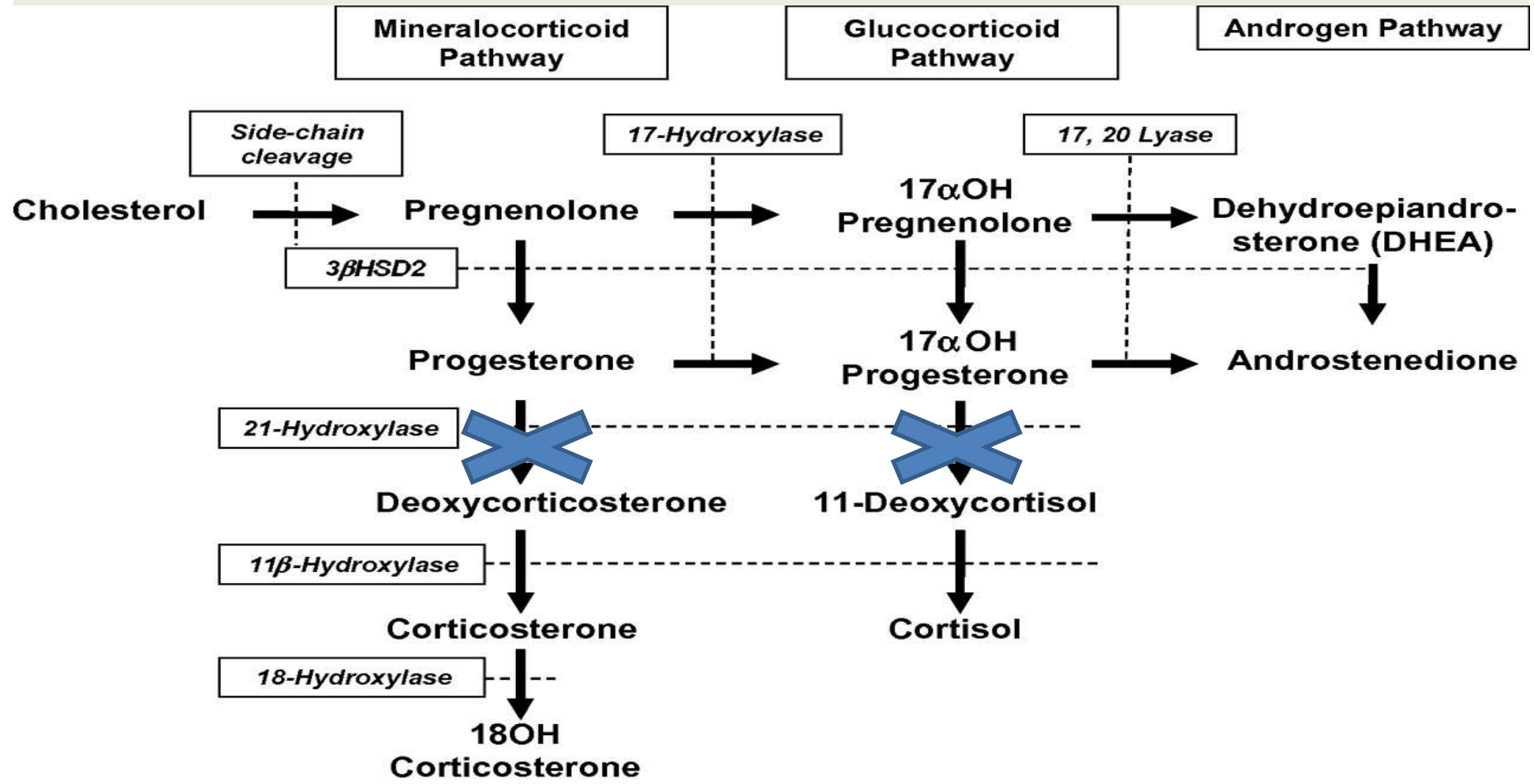
- **PROCEDURA** : somministrazione di 250 ug ev di ACTH e dosaggio dei livelli di cortisolo e 17OHP dopo 30 e 60 minuti

RISULTATI

- Valori **basali** di 17 OHP: **5 ng/ml**
- Valori a **30 minuti** di 17 OH P : **12 ng/ml**
- Valori a **60 minuti** di 17 OH P : **20 ng/ml** (cut off diagnostico dopo stimolo pari a 10 ng/ml)

DIAGNOSI

Eseguita consulenza genetica, il test genetico ci confermava mutazione del gene codificante l'enzima 21 idrossilasi



21-Hydroxylase Deficiency: 21-OHD-CAH

Classic: No or very little enzyme activity (1/15,000 births)

Nonclassic: Low enzyme activity (1/100 births)

Feature:	Classical:	Non-classical:
Prenatal virilization:	Present in Females	Absent
Postnatal virilization:	Males & Females	Variable
Salt-wasting:	> 75% of cases	Absent
Cortisol Deficiency:	100%	Rare

SEGNI E SINTOMI

Non-Classic 21-Hydroxylase Deficiency Exam Findings

- Present in late childhood or early adulthood
- Hyperandrogenism manifestations
 - Premature adrenarche
 - Advanced bone age, short adult stature
 - Female hirsutism (60%) or male-pattern baldness
 - Oligomenorrhea/Amenorrhea (54%)
 - Polycystic ovaries
 - Insulin resistance
 - Acne (33%)
- 5-10% children with premature adrenarche have an underlying diagnosis of non-classic CAH

Non-Classical CAH presenting with severe acne

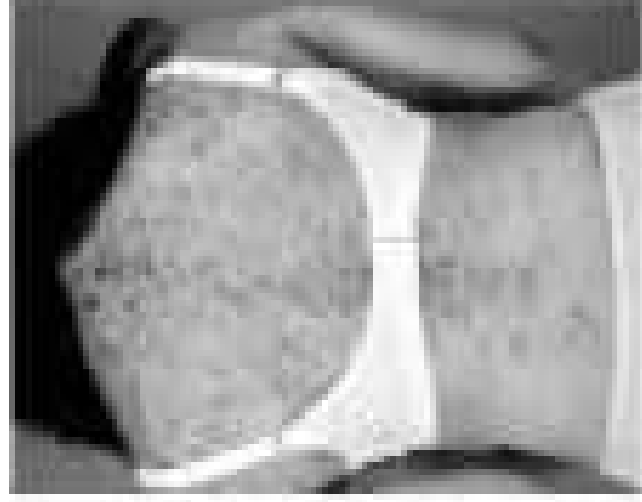


Fig. 8. Before and after treatment with abiraterone. The time of acquisition is 3 months.



LIVELLI DI 17 OHP

<2 ng/ml

2-10 ng/ml

>10 ng/ml

ACTH TEST

ESCLUSO DEFICIT
21 IDROSSILASI

21OHD

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

TERAPIA

- I bambini con NCCAH dovrebbero essere trattati solo quando la maturazione ossea è così accelerata da influenzare l'altezza futura.
- Qualora fosse presente pubarca precoce, in assenza di età ossea avanzata, si può soprassedere al trattamento e monitorare attentamente la crescita.
- Può essere ragionevole ridurre o sospendere la dose di GC una volta che sia stata raggiunta l'età adulta.

TERAPIA

- Nei soggetti maschi con NCCAH trattati con GC, le linee guida suggeriscono di non continuare la terapia una volta che sia stata raggiunta l'età adulta.
- **ECCEZIONI** : infertilità (gonadotropine sopresse), TARTs, tumori surrenalici, fenotipi intermedi tra forma classica e non classica.
- Terapia con HC per stress maggiori, traumi, solo in pz con risposta sub-ottimale di cortisolo all'ACTH test (< 14-18 ug/dl)

TERAPIA IN PAZIENTI CON IPERPLASIA SURRENALICA DURANTE LA CRESCITA

Drugs	Total Daily Dose	Daily Distribution
GCs: HC tablets	10–15 mg/m ² ·d	3 times·d
MCs: fludrocortisone tablets	0.05–0.2 mg/d	1–2 times/d·d
Sodium chloride supplements	1–2 g/d (17–34 mEq/d) in infancy	Divided into several feedings

Il desametasone e il prednisolone sono più efficaci nel sopprimere gli steroidi sessuali, ma sono corticosteroidi molto più potenti dell'HC e quindi possono ridurre la crescita e la statura finale (**NON RACCOMANDATI**)

Maintenance Therapy Suggested in Fully Grown Patients with Classical Adrenal Hyperplasia (CAH)

TYPE OF CORTICOSTEROID	SUGGESTED DOSE	DAILY DOSE
HC	15–25	2–3
Prednisone	5–7.5	2
Prednisolone ^a	4–6	2
Methylprednisolone	4–6	2
Dex ^a	0.25–0.5	1

MONITORAGGIO NEL BAMBINO

- Valutazione regolare della velocità di crescita, peso, altezza.
- Valutazione annuale dell'età ossea fino al raggiungimento dell'altezza adulta, nei bambini con diagnosi di NCCAH.
- Il rischio di TARTs (TESTICULAR ADRENAL REST TUMORS) è estremamente raro, pertanto non è indicato il controllo nei pazienti NCCAH.

MONITORAGGIO IN ADULTO

Controllo clinico annuale per valutare adeguatezza della terapia con monitoraggio di :

- Caratteri Cushingoidi (eventuale eccesso di terapia) e BMI
- Livelli di 17OHP e androstenedione sono indicatori tradizionali dell'adeguamento della terapia. Lo scopo della terapia è quello di non sopprimere completamente la produzione endogena surrenalica di steroidi per evitare effetti di eccesso di trattamento.
- I livelli di 17 OHP non devono essere soppressi , ma mantenersi ai limiti alti del range (o lievemente aumentati).
- I valori di Delta 4 Androstenedione devono essere nel range di riferimento per sesso ed età, FSH ed LH non devono essere soppressi
- Nelle donne, i livelli di testosterone e androstenedione sono un buon parametro per il monitoraggio della terapia.

Patients	Analyte	Physiology	Goals and Comments
All ages	Plasma renin	Volume status	Low to normal unless hypertensive
	Potassium	MC replacement	Goal is normal
	Sodium	GC and MC replacement	Goal is normal
	Testosterone	Total androgens	Goal is at or near normal
	Androstenedione	Mostly adrenal origin	Goal is at or near normal
	Sex hormone-binding globulin	Testosterone-binding protein	For calculation of free and bioavailable testosterone
	17OHP	Variable	Normal values indicate overtreatment

Patients	Analyte	Physiology	Goals and Comments	
Men	Testosterone	Adrenal or gonadal origin	Interpret abnormal values in context of gonadotropins and androstenedione levels	
	Gonadotropins	Gonadal axis status	Low indicates poor control	
	Androstenedione	Mainly adrenal	Goal is <0.5× testosterone	
	Semen analysis	Fertility	Goal is normal	
Women	Follicular-phase progesterone	Mainly adrenal origin when elevated	Goal is <0.6 ng/mL (<2 nmol/L) for women trying to conceive	

