

Le iperplasie surrenaliche congenite

di Oriana Catapano

Le iperplasie surrenaliche congenite o sindromi adreno-genitali sono un gruppo di patologie correlate ad alterazioni degli enzimi che intervengono nella via biosintetica degli ormoni steroidei: cortisolo, aldosterone ed ormoni sessuali (progestinici, androgeni ed estrogeni).

Gli Ormoni

Il *cortisolo* è un glucocorticoide, sintetizzato nella zona glomerulare della corteccia surrenalica, dietro stimolo dell'ormone ipofisiario ACTH. La sua principale azione è quella di modulare i livelli di glucosio nel sangue, inducendo un aumento della glicemia, mediante la stimolazione della gluconeogenesi epatica. Quest'ultima è sostenuta sia da un aumentato catabolismo proteico a livello dei muscoli scheletrici, sia dal catabolismo degli acidi grassi del tessuto adiposo. Oltre a queste sue azioni "anti-insuliniche", il cortisolo inibisce il sistema immunitario ed ha un effetto anti-infiammatorio. Allo stesso tempo incrementa la contrattilità cardiaca e la sua sensibilità alle catecolammine a gli ormoni che modulano la pressione, inoltre aumenta la capacità di lavoro dei muscoli scheletrici.

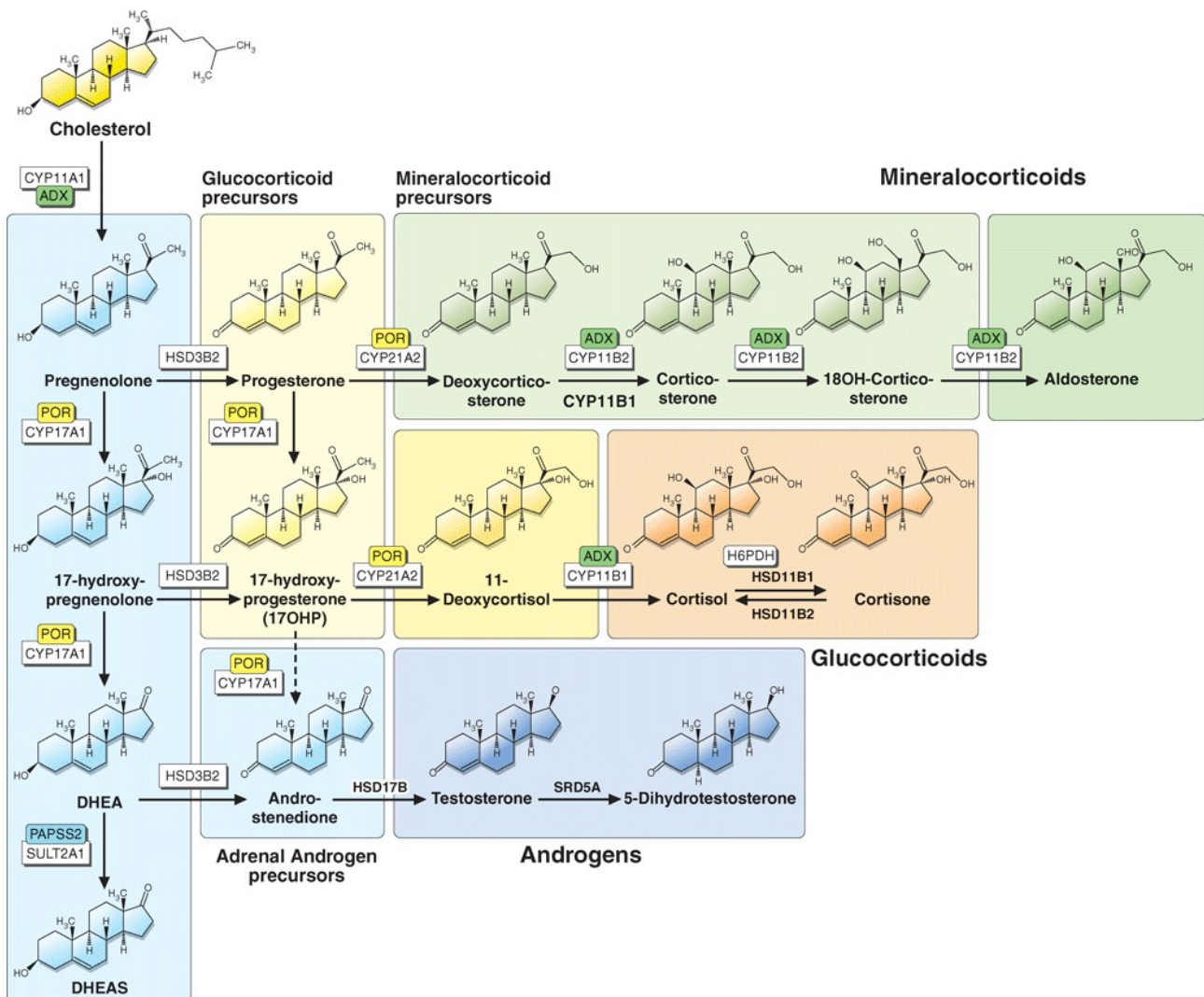
L'*aldosterone* è un mineralcorticoide prodotto dalla zona glomerulare della ghiandola surrenale. La sua sintesi è modulata principalmente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dalla concentrazione ematica di potassio, in misura minore dall'ACTH. La sua funzione biologica è quella di mantenere costante il volume plasmatico e dei liquidi extracellulari, oltre che di regolare le concentrazioni ematiche di sodio e di potassio. In caso di perdita di liquidi dell'organismo (esempio, disidratazione, emorragie, etc), l'aldosterone agisce a livello renale dove determina una riduzione dell'escrezione di sodio e di acqua ed un aumento dell'escrezione di potassio con conseguente aumento del volume sanguigno al fine di mantenere costante la pressione. La carenza di questo mineralcorticoide si può accompagnare a sintomi non specifici come perdita di appetito, vomito, letargia fino alla manifestazione di crisi adrenali con shock ipovolemico con crollo della pressione e perdita di coscienza.

Gli ormoni sessuali progestinici, androgeni ed estrogeni sono prodotti dalle gonadi ed in misura minore dalla corticale del surrene. Il progesterone in associazione con gli estrogeni determinano la normale differenziazione ed il normale funzionamento dell'organismo femminile. Gli estrogeni inoltre regolano il metabolismo dell'osso, dei muscoli, alcune funzioni cerebrali fra cui l'attenzione e la memoria ed intervengono nel prevenire le malattie cardiovascolari. Gli androgeni intervengono prevalentemente nella differenziazione e nel funzionamento dell'organismo maschile.

I geni coinvolti

La sintesi degli ormoni steroidei avviene a partire da un unico precursore comune che è il colesterolo, il quale subisce una serie di trasformazioni enzimatiche in cui ogni prodotto intermedio rappresenta il substrato per la sintesi di uno o più composti successivi.

Il gene che codifica per l'enzima 21-idrossilasi (CYP21 o P450c21) risulta mutato nel 90-95% delle sindromi adreno-genitali; altri geni coinvolti in queste patologie, ma alterati con minore frequenza, sono: l'11- β -idrossilasi (CYP11B1), l'aldosterone sintetasi (CYP11B2),



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*; www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

la 17- α -idrossilasi, la 3- β -idrossisteriode deidrogenasi (HSD3B2) e la proteina regolatrice della steroidogenesi acuta (StAR).

Il CYP21 è un enzima appartenente alla famiglia dei citocromi P-450, è localizzato nel reticolo endoplasmatico e catalizza la conversione del 17-idrossiprogesterone (17OH-P) a 11-desossicortisolo, un precursore del cortisolo, e del progesterone in desossicorticosterone, un precursore dell'aldosterone.

Il gene CYP21 (CYP21A2) è localizzato, insieme al suo pseudogene CYP21P (CYP21A1P), sul cromosoma 6, nella regione altamente polimorfica del complesso di istocompatibilità HLA. Lo pseudogene condivide il 98% della sequenza nucleotidica con il CYP21, ma ha accumulato numerosissime mutazioni che rendono completamente inattivo il suo prodotto.

Il deficit di 21-idrossilasi è una patologia autosomica recessiva, dovuta prevalentemente al fenomeno della "conversione genica", che consiste nel trasferimento di sequenze nucleotidiche dallo pseudogene al gene CYP21, il quale non sarà più in grado di codificare per un enzima funzionante. Tra le mutazioni più frequenti trasferite dallo pseudogene al gene si ritrova una delezione di 8 paia di basi nell'esone 3, un'inserzione di un nucleotide nell'esone 7 con un frameshift di lettura ed una mutazione nonsense nel codone 318 dell'esone 8. La presenza del gene CYP21 all'interno della regione HLA lo rende molto suscettibile a cambiamenti di sequenza nucleotidica, con frequenti mutazioni missenso. Sono possibili anche grosse delezioni, in seguito ad

erronee ricombinazioni meiotiche, che si estendono solitamente per 30kb con perdita di un segmento genico e generazione di uno pseudogene chimerico non funzionante. Nell'1-2% degli alleli affetti le mutazioni osservate sono "de novo" e non ereditate dai genitori.

Rapporto genotipo-fenotipo

Le mutazioni di CYP21 possono essere classificate in tre categorie a seconda del livello di attività residua dell'enzima 21-idrossilasi e a queste corrispondono tre differenti fenotipi clinici.

La prima categoria comprende le mutazioni che annullano completamente l'attività dell'enzima come le delezioni, le mutazioni nonsense (Q318X) ed alcune missenso (I236N, V237E, M239K). Queste sono spesso associate con la forma clinica più grave cioè al ***deficit classico con perdita di sale*** in cui vi è un contemporaneo difetto della sintesi del cortisolo e dell'aldosterone. Questa forma ha un'incidenza di 1/20.000. Nei pazienti non trattati l'assenza di aldosterone determina un'aumentata escrezione di sodio e ritenzione di potassio con conseguente iponatremia, ipovolemia, iperreninemia ed iperkaliemia, fino allo shock ipovolemico. Il parallelo deficit di cortisolo complica ulteriormente il quadro clinico determinando un peggioramento della funzione cardiaca, una riduzione della risposta vascolare alle catecolammine ed una riduzione della filtrazione glomerulare. I primi sintomi clinici si manifestano tra il settimo e il quattordicesimo giorno di vita con vomito, perdita di peso, letargia, iponatremia e iperkaliemia. Si osserva anche un accumulo dei precursori del cortisolo che sono deviati verso le vie biosintetiche che portano alla produzione di ormoni sessuali maschili (testosterone) con la comparsa di segni di iperandrogenismo (virilizzazione) che, nei neonati di sesso femminile, si può manifestare, già alla nascita, con ambiguità genitali mentre nei maschi si manifesta clinicamente nei primi anni di vita, con un aumento patologico della velocità di crescita. Tali aspetti clinici sono comuni alla forma classica con virilizzazione semplice saranno descritti in dettaglio successivamente.

La seconda categoria comprende le mutazioni, come la mutazione missenso I172N, che riducono l'attività catalitica dell'enzima fino all'1-2%, ma non la aboliscono del tutto. In questo caso la sintesi di aldosterone risulta normale, mentre permane l'iper-stimolazione del surrene, dovuta all'assenza di cortisolo e al suo feed-back negativo sull'ipofisi. A seguito dell'iper-stimolazione surrenalica si assiste ad un accumulo di precursori del cortisolo che sono trasformati in androgeni, determinando da un punto di vista clinico la ***forma classica con virilizzazione semplice***, che ha un'incidenza di 1:60.000.

Nelle femmine affette la diagnosi è precoce per presenza di genitali ambigui o di pseudoermafroditismo, anche se solitamente, gli organi deputati alla riproduzione (utero, tube di falloppio ed ovaio) hanno una conformazione normale. Il pubarca ed il telarca possono comparire precocemente e si può instaurare una condizione oligomenorrea o amenorrea. L'iperandrogenismo, sia nella forma classica che in quella non classica, può predisporre allo sviluppo della sindrome dell'ovaio policistico, e può ridurre la fertilità nel caso in cui non sia effettuata un'adeguata terapia. I maschi affetti non presentano segni genitali evidenti alla nascita, e pertanto la diagnosi viene spesso misconosciuta a meno che non sia effettuato un adeguato screening neonatale. Gli uomini con deficit di 21-idrossilasi non hanno particolari problemi nella funzione riproduttiva, tuttavia, possono essere soggetti allo sviluppo di tessuto surrenalico ectopico, specie a livello testicolare, che in alcuni casi, può degenerare e subire una trasformazione di tipo neoplastico. Nei maschi con perdita di sale lo sviluppo di tessuto surrenalico nel testicolo può determinare oligo-azoospermia e quindi sterilità.

La terza categoria comprende quelle mutazioni come la V281L e la P30L che portano ad un enzima con un'attività residua compresa fra il 20 e il 60 % della normale attività enzimatica; questo tipo di mutazioni si riscontrano solitamente nei pazienti affetti da ***deficit non classico di 21-idrossilasi***, che ha un'incidenza di 1/1000. Tali pazienti riescono a sintetizzare adeguate quantità di cortisolo e aldosterone in seguito ad iperstimolazione del surrene, che ha come effetto negativo un incremento degli androgeni. I sintomi del deficit non classico di 21-idrossilasi variano a seconda del

sesto e sono comunque meno gravi rispetto a quelli che si osservano nel deficit classico. Nelle donne con deficit non classico prevalgono i segni clinici legati ad una condizione di iperandrogenismo moderato-lieve; l'irsutismo rappresenta il sintomo di presentazione più frequente nelle donne sintomatiche (60%), seguito dall'oligomenorrea (54%) e dall'acne (33%). In alcuni casi può essere presente infertilità. I maschi, con deficit non classico, sono spesso asintomatici ma possono occasionalmente presentare pubertà precoce o lo sviluppo di tessuto surrenalico testicolare che, come nella forma classica, può determinare un senso di peso, a volte dolore e nei casi più gravi oligospermia, azoospermia e infertilità.

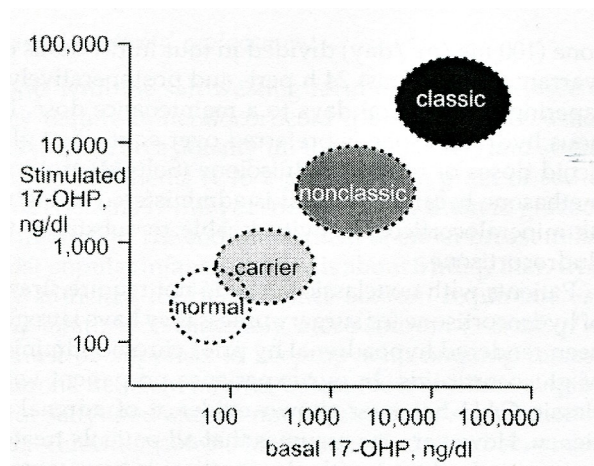
Gli eterozigoti per due differenti mutazioni di CYP21 hanno un fenotipo determinato dall'allele con l'anomalia più lieve. Esiste comunque una lieve discrepanza tra genotipo e fenotipo che può essere dovuta alla diversa sensibilità periferica agli androgeni o dalla presenza di altri geni che possono influenzare la steroidogenesi surrenalica.

Diagnosi

La diagnosi del deficit di 21-idrossilasi si effettua attraverso il dosaggio dei livelli basali del 17-idrossiprogesterone, il principale substrato dell'enzima, o ancora meglio effettuando un profilo completo degli ormoni adrenocorticali prima e dopo 1h dalla stimolazione con l'ACTH. Nei neonati il test di screening va effettuato 24 ore dopo la nascita per ridurre il rischio di risultati falsamente positivi o negativi.

Dopo stimolo con ACTH, nei soggetti normali i valori del 17-idrossiprogesterone sono inferiori ai 300 ng/dl, nel deficit classico di 21-idrossilasi con perdita di sali i valori risultano >20.000ng/dl, nella forma classica con virilizzazione semplice sono compresi tra 10.000-20.000 ng/dl, infine nella forma non classica sono compresi tra i 1.500-10.000 ng/dl.

Lo screening neonatale mediante il dosaggio ormonale permette di applicare trattamenti farmacologici precoci riducendo la mortalità specie nei bambini che possono andare incontro a shock ipovolemico.



L'analisi genetica è un'analisi di approfondimento che permette una migliore comprensione del rapporto genotipo-fenotipo della malattia ed ha una sua valenza nelle famiglie colpite per identificare i portatori ed effettuare una corretta diagnosi in epoca prenatale.

Bibliografia

P.C.White and P.W.Speiser. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Endocrine Reviews 21(3):245-291

<http://lnx.endocrinologiaoggi.it/2011/06/iperplasia-surrenalica-congenita-dovuta-al-deficit-di-21-idrossilasi-o-sindrome-adreno-genitale/>