



12° Congresso Nazionale AME



Bari,
7-10 novembre 2013

Iperplasia surrenalica congenita: Diagnosi e gestione Epoca prenatale

G. Russo

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Università Vita-Salute
Ospedale San Raffaele - Milano

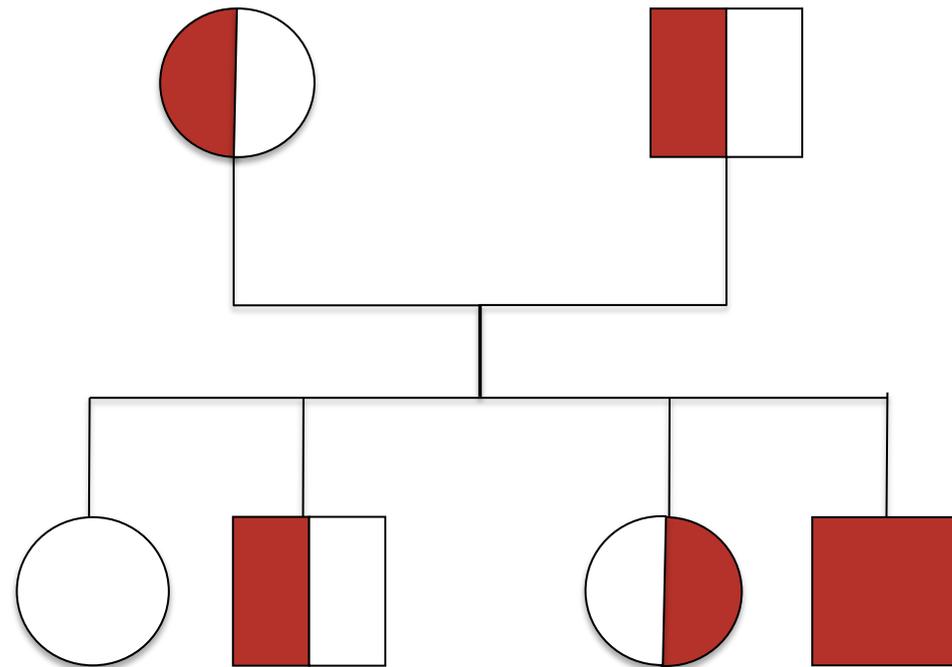
ISC 21-OHD: epoca pre-natale

- **Diagnosi:** quando è indicata
genetica
- **Terapia:** quando è indicata
scopo
modalità e tempistiche
protocollo attuale
pro e contro
raccomandazioni attuali
futuro

Genetica ISC 21-OHD

Madre portatrice

Padre portatore



Sano

Portatori

Affetto

Correlazione genotipo-fenotipo

- Descritte > 200 mutazioni

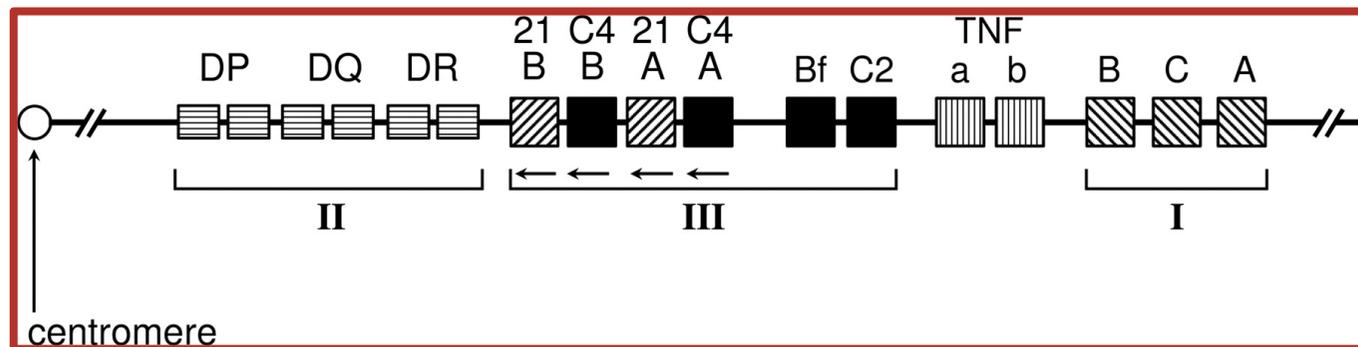
- Eterozigosi composta (mutazione differente sui due alleli)

Mutazione severa + mutazione severa ➔ forma CLASSICA

Mutazione severa + mutazione lieve ➔ forma NON CLASSICA

Mutazione lieve + lieve ➔ forma NON CLASSICA

- Correlazione genotipo-fenotipo 98%



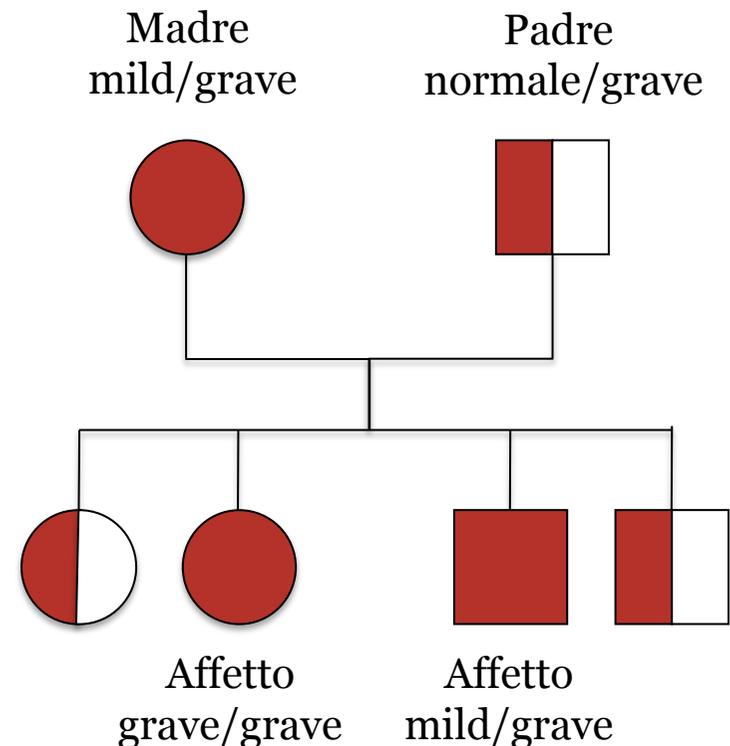
Genetica ISC 21-OHD

	Esoni/introne	Mutazione	Fenotipo	Gravità del deficit enzimatico (% dell'attività enzimatica)
Forma non classica	Esoni 1	P30L	NC	Lieve (30-60)
	Esoni 7	V281L	NC	Lieve (20-50)
	Esoni 8	R339H	NC	Lieve (20-50)
	Esoni 10	P453S	NC	Lieve (20-50)
Forma classica	Delezione		SW	Grave (0%)
	Introne 2	656 A/C-G	SW, SV	Grave (nd)
	Esoni 3	G110 Δ8nt	SW	Grave (0%)
	Esoni 4	I172N	SV	Grave (1%)
	Esoni 6	I236N, V237E, M239K	SW	Grave (0%)
	Esoni 8	Q318X	SW	Grave (0%)
	Esoni 8	R356W	SW, SV	Grave (0%)
	Esoni 10	R483Pa	SW	Grave (1-2%)

Diagnosi pre-natale: quando è indicata

Coppie a rischio per neonato affetto dalla **forma classica di ISC**

- Genitori entrambi portatori di una mutazione grave
- Genitore affetto dalla forma CLASSICA + genitore portatore di mutazione grave
- Genitore affetto dalla forma NON CLASSICA (con una mutazione grave) + genitore portatore di mutazione grave



Terapia pre-natale: quando proporla, scopo e modalità

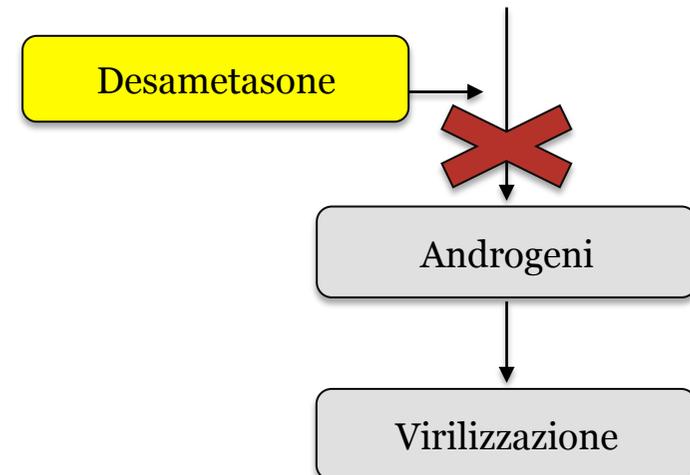
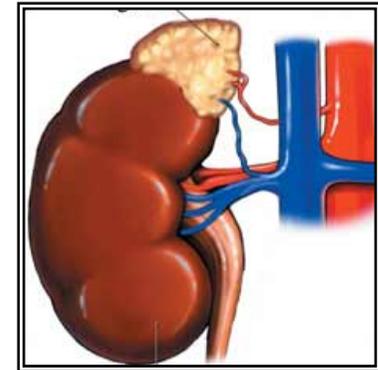
Coppie a rischio per neonato affetto dalla **forma classica di ISC**

SCOPO

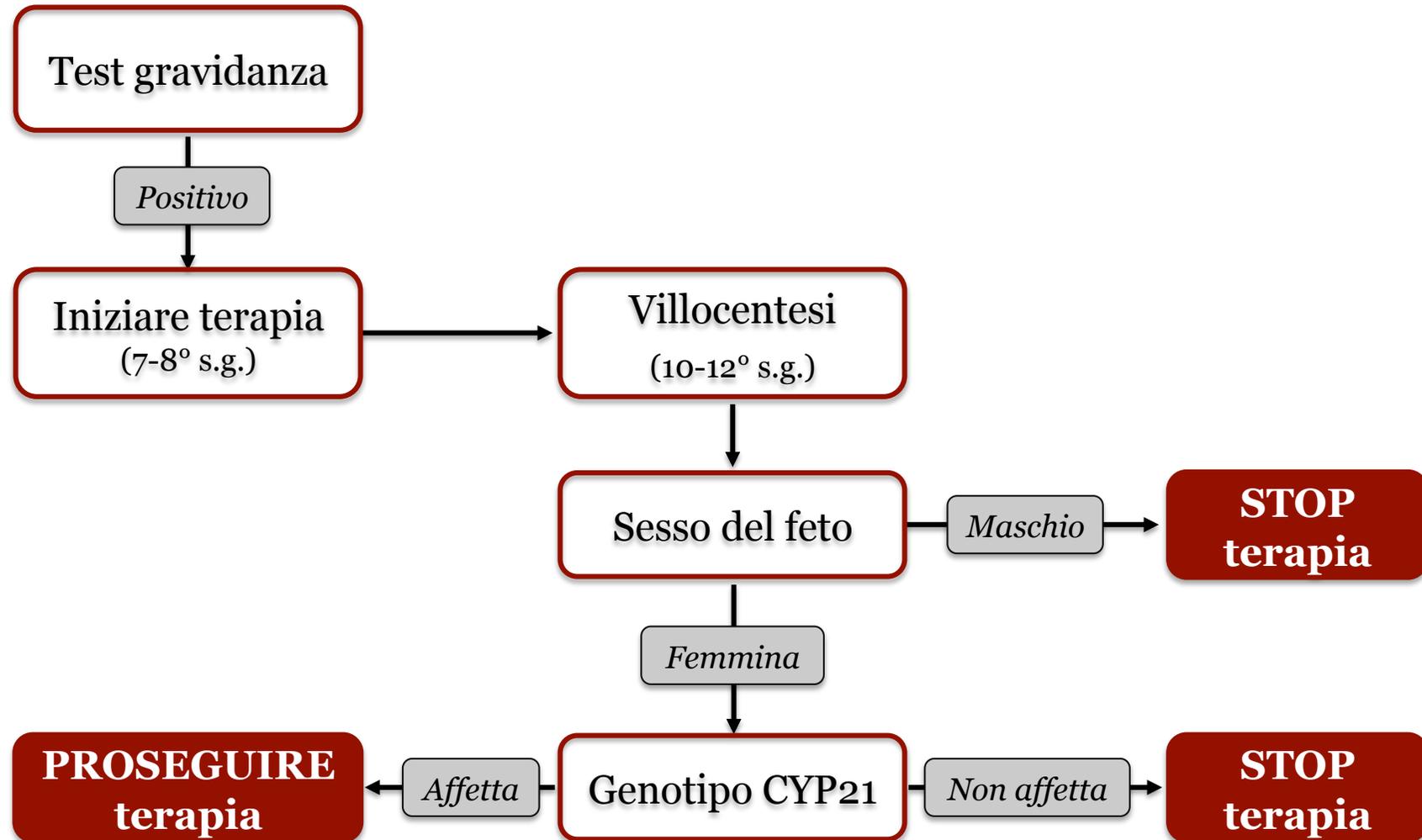
Prevenire/ridurre virilizzazione dei genitali esterni nel feto femmina

MODALITA'

- Desametasone 20 µg/kg/die
- Intrapresa entro 7-8° s.g.
- Stretto monitoraggio ginecologico della gravidanza



Terapia pre-natale: protocollo attuale



Terapia pre-natale: cenni storici

Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency

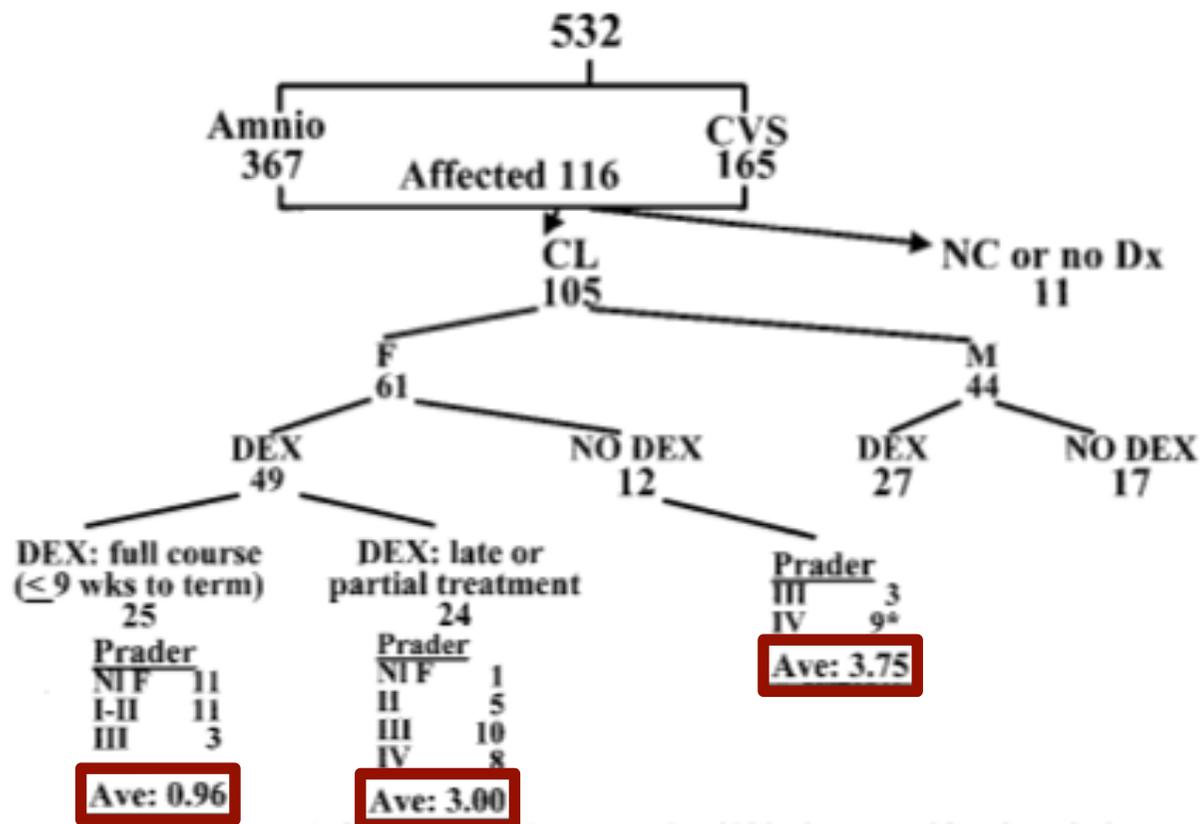
David M, Forest MG

J Pediatr 1984; 105(5): 799-803

In an attempt to prevent in utero virilization of female fetuses with 21-hydroxylase deficiency, six mothers at risk were treated with either hydrocortisone (n = 1) or dexamethasone (n = 5) in early pregnancy. Treatment was continued to term in the two pregnancies in which the diagnosis of an affected female fetus was confirmed. In patient 1 (hydrocortisone treatment) fetal adrenal suppression was only partial but the external genitalia were only slightly abnormal. In patient 2 (dexamethasone treatment) fetal adrenal suppression was achieved and the external genitalia were normal at birth. **These encouraging results open a new prospect for treating congenital adrenal hyperplasia in utero.**

Terapia pre-natale: efficacia

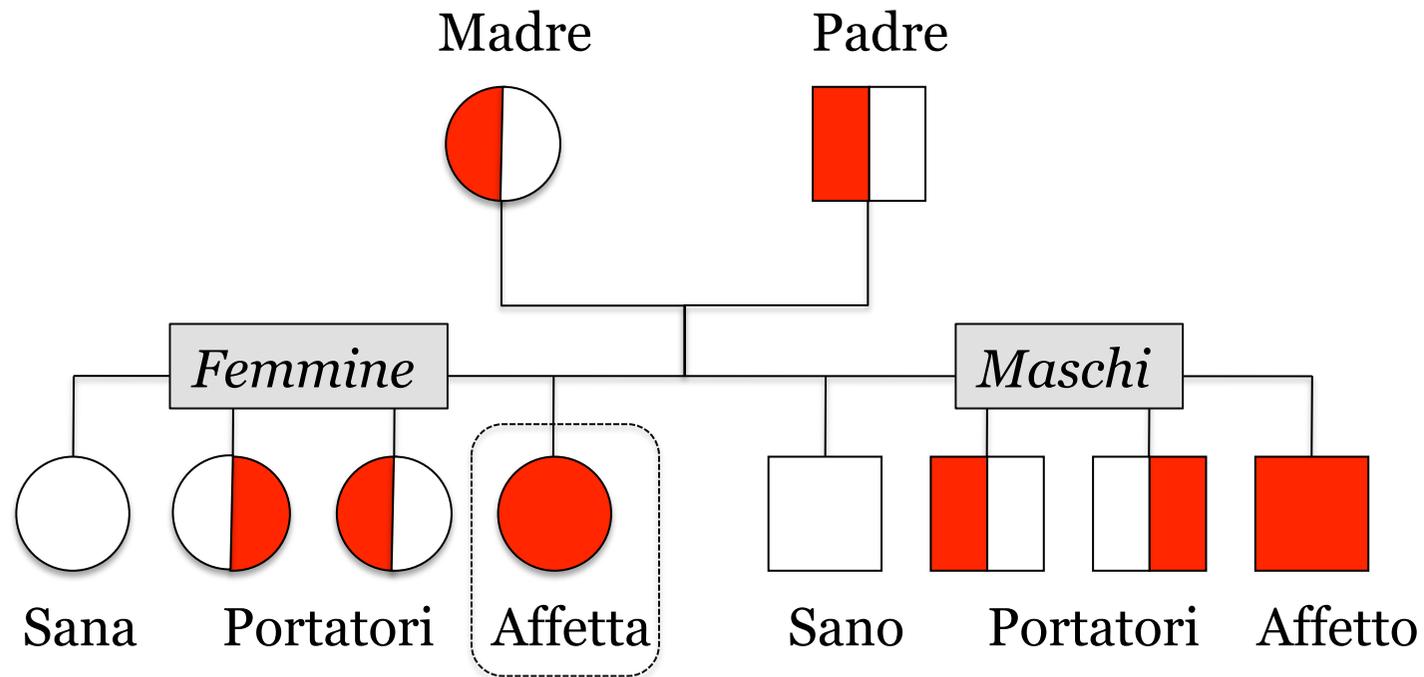
Score di Prader nelle bambine trattate e non trattate



Terapia efficace se:

- Intrapresa per tempo
- Dosaggio adeguato
- Buona compliance
- Mai interrotta

Terapia pre-natale: limiti del protocollo attuale



Solamente 1 soggetto su 8 beneficia del trattamento (12,5%)

Terapia pre-natale: effetti collaterali a breve termine

Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies

MARIA I. NEW, ANN CARLSON, JIHAD OBEID, IAN MARSHALL, MONINA S. CABRERA, AMANDA GOSECO, KAREN LIN-SU, ANDREA S. PUTNAM, J. QING WEI, AND ROBERT C. WILSON

MADRE

- Incremento peso
- Edemi, strie
- Variazione di umore

Quasi assenti:

- Rialzo pressione arteriosa
- Rialzo glicemia

FETO

- Normali peso e lunghezza alla nascita
- Rischio morte endouterina fetale come popolazione generale
- Rischio malformazioni come popolazione generale

Terapia pre-natale: effetti collaterali a lungo termine nei modelli animali

Effetti teratogeni derivanti all'esposizione ad alte dosi di desametasone in animali gravidi:

- Iperensione post-natale
- Alterazione omeostasi glucidica
- Riduzione del filtrato glomerulare
- Steatosi epatica
- Alterazione sviluppo cerebrale: ridotto sviluppo dell'ippocampo, compromissione dello sviluppo motorio, alterazioni comportamentali ed affettive



Terapia pre-natale: effetti collaterali a lungo termine nell'uomo

European Journal of Endocrinology (2008) 159 309–316

ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems?

Tatja Hirvikoski^{1,2}, Anna Nordenström^{2,3}, Torun Lindholm⁵, Frank Lindblad⁶, E Martin Ritzén⁴ and Svetlana Lajic²

Risultati: non differenze statisticamente significative tra soggetti (7-17 anni) esposti in epoca pre-natale al desametasone ($n = 26$) e bambini controllo ($n = 35$) in termini di problemi comportamentali, psicopatologia e capacità adattative.

Terapia pre-natale: effetti collaterali a lungo termine nell'uomo

0021-972X/07/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(2):542-548
Copyright © 2007 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/je.2006-1340

Cognitive Functions in Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia Treated Prenatally with Dexamethasone

Tatja Hirvikoski, Anna Nordenström, Torun Lindholm, Frank Lindblad, E. Martin Ritzén, Anna Wedell, and Svetlana Lajic

Risultati: non differenze statisticamente significative tra soggetti (età 7-17 aa) esposti in epoca pre-natale al desametasone ($n = 26$) e soggetti controllo ($n = 35$) in termini di **quoziente intellettivo, memoria a lungo termine e lateralizzazione cerebrale**. I primi presentano **risultati inferiori, statisticamente significativi**, in termini di **memoria verbale a breve termine (memoria di lavoro), auto-percezione delle competenze scolastiche e stato di ansietà sociale**.

Terapia pre-natale: effetti collaterali a lungo termine nell'uomo

0021-972X/04/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(2):610–614
Copyright © 2004 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2002-021129

Cognitive and Motor Development of Children with and without Congenital Adrenal Hyperplasia after Early-Prenatal Dexamethasone

HEINO F. L. MEYER-BAHLBURG, CURTIS DOLEZAL, SUSAN W. BAKER, ANN D. CARLSON, JIHAD S. OBEID, AND MARIA I. NEW

Risultati: **non differenze significative** tra bambini (età 1 ms-12 aa) esposti in epoca pre-natale al desametasone ($n = 174$, tra cui 48 ISC) e bambini controllo ($n = 313$, tra cui 195 ISC) in termini di **sviluppo cognitivo e motorio**.

Terapia pre-natale: effetti collaterali a lungo termine nell'uomo

European Journal of Endocrinology (2012) 167 103–110

ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

Heino F L Meyer-Bahlburg, Curtis Dolezal, Rita Haggerty, Michael Silverman¹ and Maria I New²

Risultati: **non differenze significative** nelle variabili analizzate (test neuropsicologici) tra soggetti (età 5-24 aa) esposti in epoca pre-natale al desametasone ($n = 74$, tra cui 9 ISC) e soggetti controllo ($n = 86$, tra cui 19 ISC) in termini di **sviluppo cognitivo**.

Terapia pre-natale: raccomandazioni attuali (Svezia)

Prenatal Dexamethasone Treatment of Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Swedish Experience and Standpoint

Tatja Hirvikoski, Anna Nordenström, Anna Wedell, Martin Ritzén,
and Svetlana Lajic

Until larger and more conclusive studies are published, **we do not consider it ethical to initiate further treatment.** If further treatment is initiated in other centers, we wish to stress that the **minimal requirement should be to follow the Paediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology consensus statement from 2002 and the more recent guidelines from The Endocrine Society.**

Terapia pre-natale: raccomandazioni società scientifiche

- The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology (2002)
 - La terapia pre-natale deve essere proposta da **team specialistici** che aderiscono a **protocolli nazionali e internazionali, approvati dal comitato etico.**
 - **Consenso informato scritto** (benefici e rischi della terapia)
 - **Follow-up a lungo termine** dei bambini trattati

- Endocrine Society (2010)
 - La terapia pre-natale deve essere considerata **sperimentale**
 - La terapia pre-natale deve essere perseguita mediante protocolli approvati dal **comitato etico** e in centri capaci di raccogliere dati in merito all'**outcome** su un numero sufficientemente ampio di pazienti in modo tale da poter meglio definire i benefici e i rischi di tale trattamento

Terapia pre-natale: metanalisi

Clinical Endocrinology (2010) 73, 436–444

doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03826.x

ORIGINAL ARTICLE

Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses

M. Mercè Fernández-Balsells*†, Kalpana Muthusamy‡, Galina Smushkin‡, Julianna F. Lampropulos*, Mohamed B. Elamin*, Nisrin O. Abu Elnour*, Khalid B. Elamin§, Neera Agrwal*¶, Juan F. Gallegos-Orozco*¶, Melanie A. Lane*, Patricia J. Erwin*, Victor M. Montori*‡ and M. Hassan Murad****

La **qualità metodologica** degli studi inclusi è complessivamente **bassa**.

Il desametasone sembra associato ad una riduzione della virilizzazione dei genitali esterni nel feto senza significativi eventi avversi nella madre e nel feto. Tuttavia permangono delle **incertezze, per cui sono necessari ulteriori studi**.

Terapia pre-natale: il futuro

THE LANCET

Early report

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

*Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman,
James S Wainscoat*

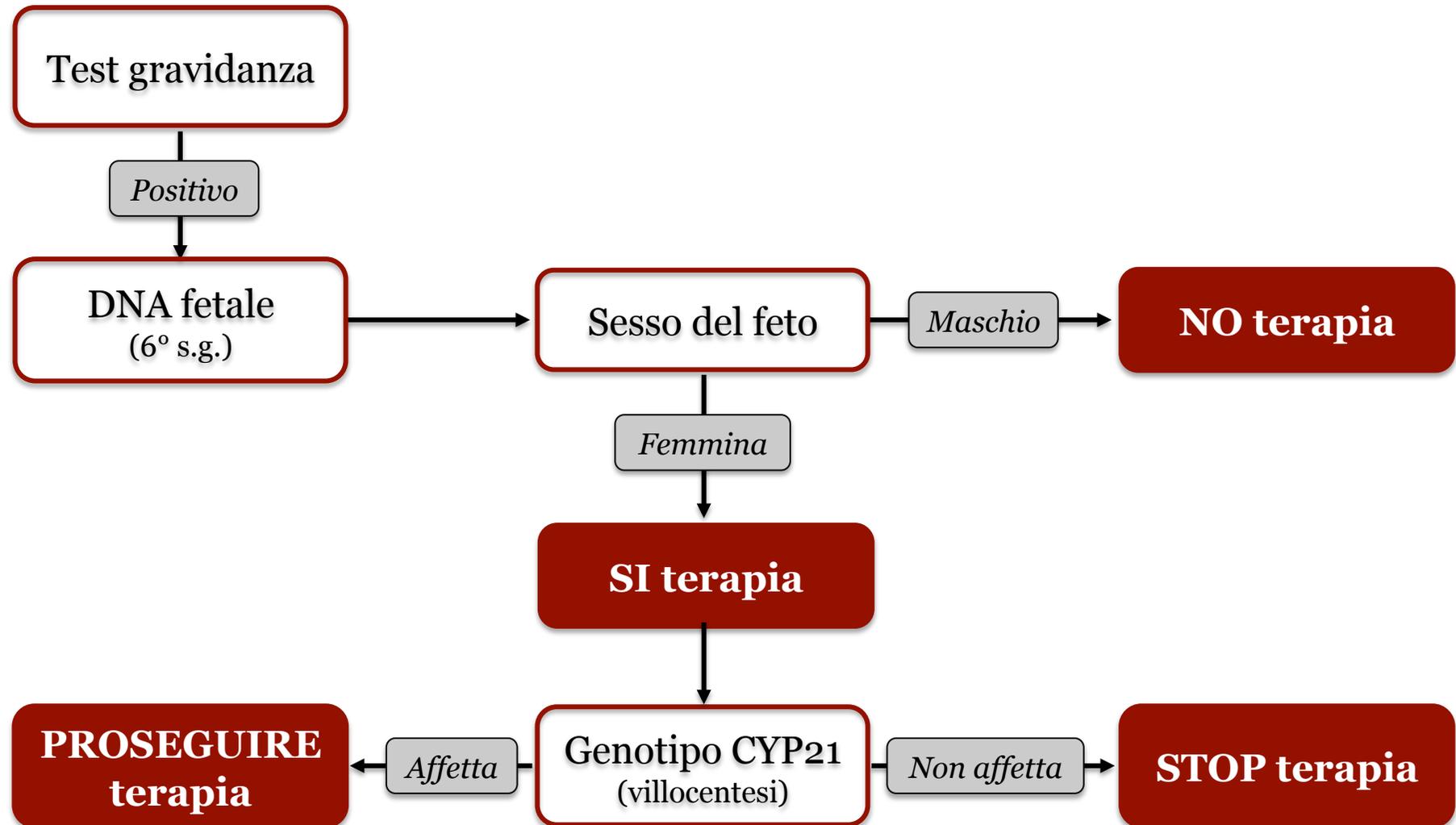
1997

Fetal Sex Determination From Maternal Blood at 6 Weeks of Gestation When at Risk for 21-Hydroxylase Deficiency

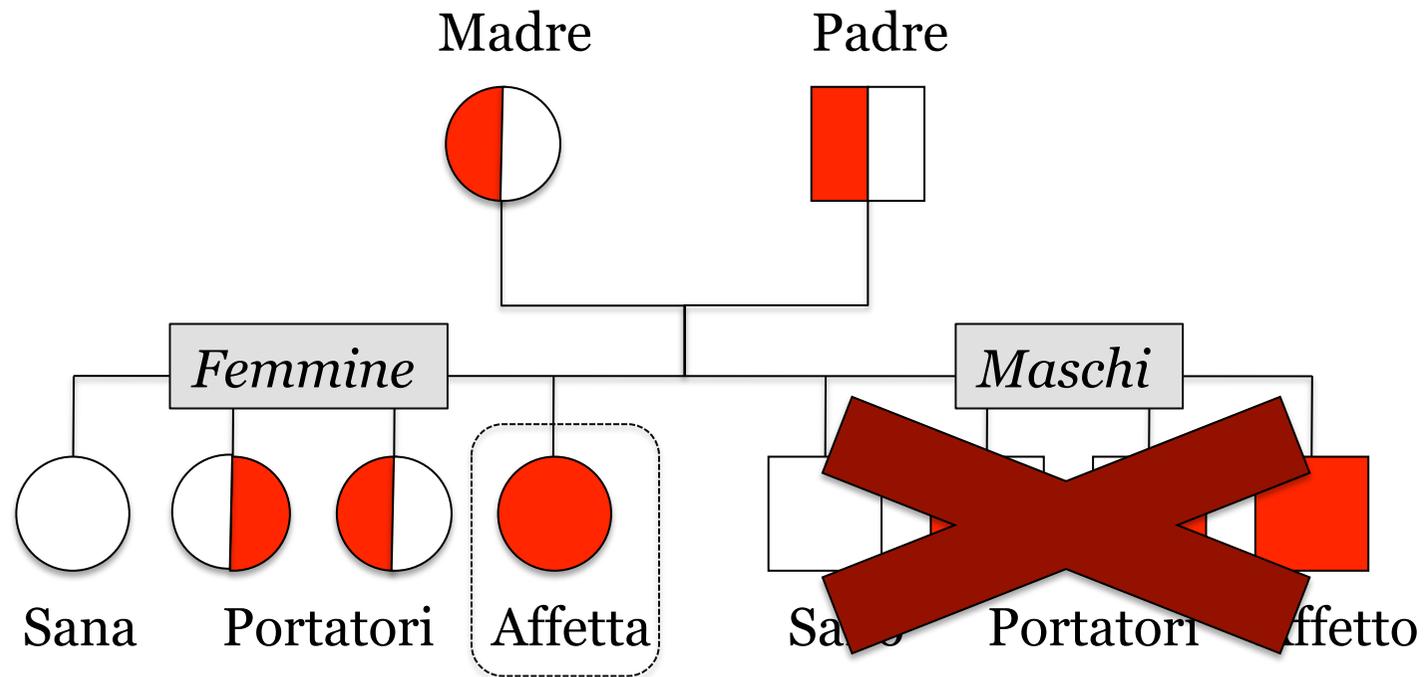
*J. L. Bartha, MD, K. Finning, MD, and
P. W. Soothill, PhD*

2003

Terapia pre-natale: protocollo futuro



Terapia pre-natale: vantaggi del protocollo futuro



1 soggetto su 4 beneficia del trattamento (25%)

Terapia pre-natale: studio multicentrico Predex - Predict

SCOPI

- Valutare outcome neuropsicologico, somatico e metabolico in bambini trattati con desametasone a in epoca pre-natale.
- Valutare outcome somatico e metabolico in donne trattate con desametasone fino al termine della gravidanza
- Sviluppare raccomandazioni evidence-based a favore o contro la terapia pre-natale con desametasone nelle gravidanze a rischio per ISC



Epoca pre-natale: conclusioni

- La diagnosi pre-natale è possibile
- La terapia pre-natale è possibile
- Indicate **solo** in caso di **forma classica**
- **Terapia efficace nel ridurre la virilizzazione** dei genitali esterni nel feto affetto di sesso femminile se intrapresa per tempo ad un dosaggio adeguato e se compliance corretta
- Sicurezza terapia: buona per madre, feto e neonato nel breve termine; **dubbi** in merito a **effetti cognitivi a metabolici a medio-lungo termine**

Terapia pre-natale: conclusioni

- **Terapia sperimentale** da eseguire solo in centri selezionati e all'interno di protocolli specialistici che prevedono:
 - consenso del comitato etico
 - consenso informato dei genitori
 - follow-up a lungo termine dei pazienti trattati
- Risultati di **studi multicentrici** in corso forniranno ulteriori informazioni in merito alla sicurezza della terapia e ai suoi possibili effetti collaterali e permetteranno quindi di stabilire se la terapia potrà continuare ad essere proposta

Diagnosi pre-natale: quando proporre analisi genetica partner?

- Genitore affetto da forma CLASSICA
- Genitore affetto da forma NON CLASSICA con mutazione GRAVE
- Genitore portatore di mutazione GRAVE



Rischio di figlio affetto dalla FORMA CLASSICA se partner portatore di mutazione SEVERA



Possibilità di diagnosi e terapia pre-natale