



Bari,
7-10 novembre 2013

SINDROME ADRENOGENITALE: DIAGNOSI E GESTIONE

ETA' ADULTA

Vincenzo Toscano
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E MOLECOLARE
SAPIENZA UNIVERSITA' DI ROMA
UOC Endocrinologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant' Andrea





IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA



Bari,
7-10 novembre 2013

Compromissione della steroidogenesi surrenalica:

- Deficit di 21 idrossilasi 90-95% dei casi
- Deficit di 11 β idrossilasi 5-8 % dei casi

Compromissione della steroidogenesi surrenalica e gonadica:

- Deficit di 3 β OHsteroido-deidrogenasi
- Deficit di 17 α idrossilasi
- Deficit di P450 ossidoreduttasi

Deficit enzimatico	Clinica	Età
Grave	Forma Classica	Neonatale/Prima infanzia
Lieve	Forma Non Classica	Puberale/Adulta



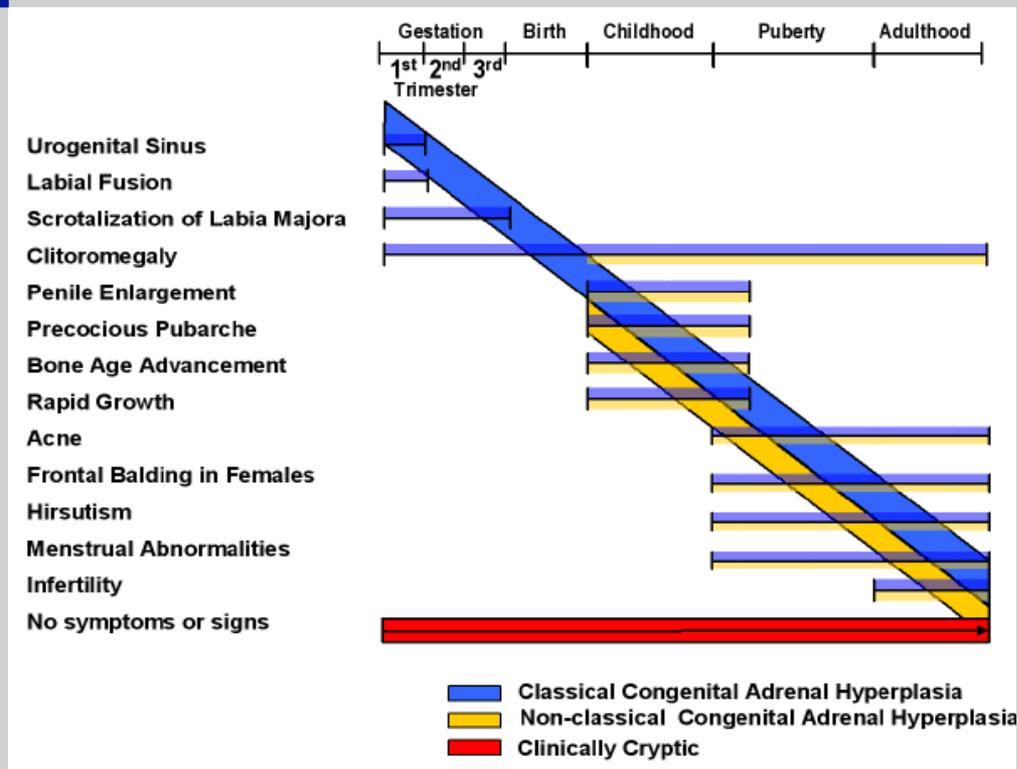
DEFICIT 21- β IDROSSILASI



Bari,
7-10 novembre 2013

Forma classica a comparsa neonatale (CAH): con perdita salina o virilizzante semplice.

Forma non classica (NC-CAH): Late Onset o a comparsa postpuberale e forma asintomatica o criptica.



La gravità della patologia dipende dal grado di compromissione enzimatica conferita dal difetto genetico:
 CAH: 0-3 % attività enzimatica
 NC-CAH: 30-50 % attività enzimatica



HORMONE
RESEARCH

Adult Workshop 2

Horm Res 2007;68(suppl 5):155-157
DOI: 10.1159/000110614

Published online: December 10, 2007



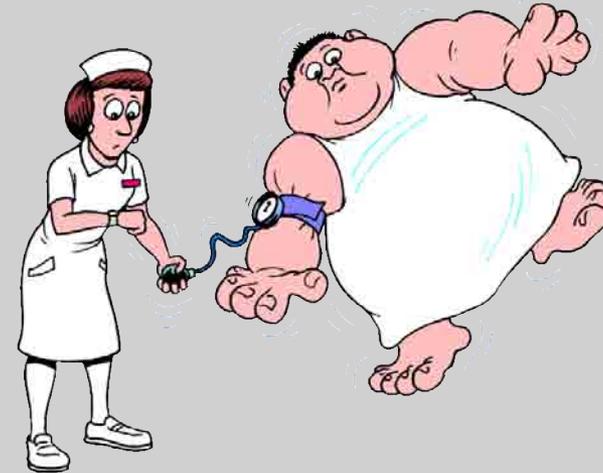
Bari,
7-10 novembre 2013

Congenital Adrenal Hyperplasia: Adolescence and Transition

Gerard S. Conway

Department of Endocrinology, University College London Hospitals, London, UK

Durante la transizione l'attenzione si sposta dallo sviluppo e crescita staturale alla tutela della salute a lungo termine, con particolare attenzione a peso, pressione arteriosa e osso.



Si pone inoltre l'attenzione alla sessualità ed alla fertilità.



Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen, and Perrin C. White

Issues

of sexual activity and contraception should be discussed by the pediatric endocrinologist, and fertility should be addressed at the appropriate time by a reproductive endocrinologist. Obstetricians should be aware that despite an apparent normal pregnancy rate of about 90%, classic CAH women have low fecundity (0.25 live births per woman *vs.* 1.8 in the general population)

Fertility in CAH males is poorly studied (188, 240–242). One study reported normal fertility (188), but others reported substantially reduced fertility (243).

Testicular adrenal rest tumors increase with age in CAH, impairing fertility.



Bari,
7-10 novembre 2013

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni,
Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg,
Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen,
and Perrin C. White

Transition to adult care

Recommendations

9.6 We suggest that pediatric, reproductive, and adult endocrinologists, gynecologists, and urologists have joint clinics for transferring CAH patients to adult care (2|⊕○○○).

9.7 We suggest a gynecological history and examination under anesthesia in adolescent females with CAH.

9.8 We suggest against the routine use of pelvic US in CAH patients with regular menstrual cycles (2|⊕○○○).

9.9 We suggest that males with classic CAH be periodically screened from adolescence for testicular adrenal rest tumors by US (2|⊕○○○).



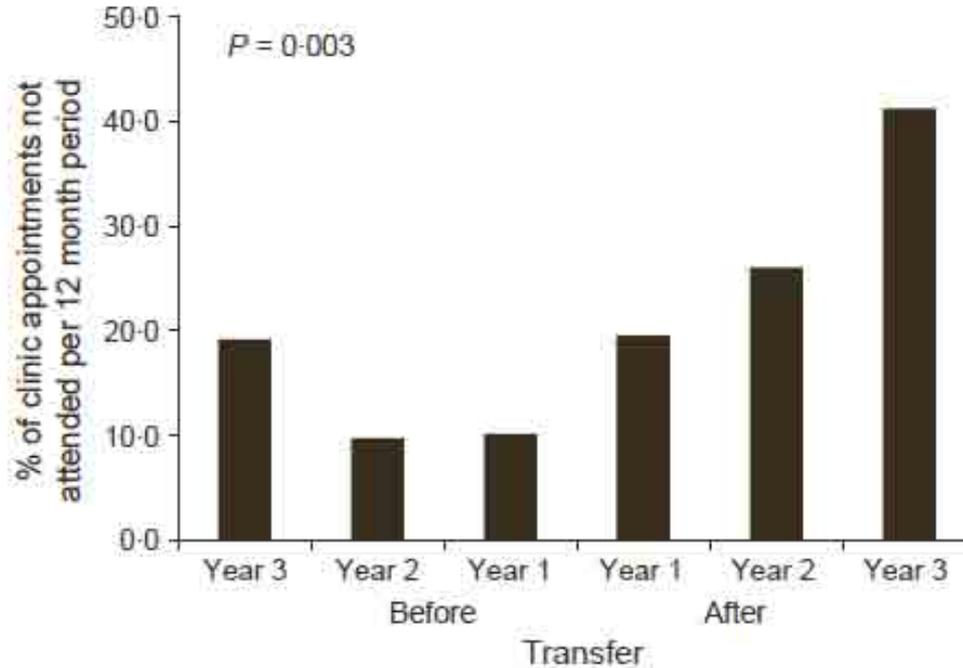
ORIGINAL ARTICLE

The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia 18 years

Helena Gleeson

**Department of Endocrinology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK*

Endocrinology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK



della malattia
iniziato
cenza):
lei pazienti
o:
lei pazienti
ollo o fenotipi “mild”)

Table 2. Influence of EACA (CAH), introduction of YPC on clinic attendance (n = 22)

Characteristic	n	Before (%)	After (%)
Gender			
Males	1	0	0
Females	2	10	19
Type of CAH			
SVCAH	1	0	0
SWCAH	2	10	19
Introduction of YPC			
No YPC	1	0	0
YPC	22	59 (13)	45 (10)
Influence of EACA*			
Poor	17	71 (12)***	63 (9)****
Good	19	33 (6)***	11 (2)****

Fig. 3 Percentage of clinic appointments not attended each year for three years before and after transfer.

59 (13) 45 (10)

71 (12)*** 63 (9)****

33 (6)*** 11 (2)****



Adult Workshop 2

HORMONE
RESEARCH

Horm Res 2007;68(suppl 5):155–157
DOI: 10.1159/000110614

Published online: December 10, 2007



Bari,
7-10 novembre 2013

Congenital Adrenal Hyperplasia: Adolescence and Transition

Gerard S. Conway

Department of Endocrinology, University College London Hospitals, London, UK



- **Glucocorticoidi**: la compliance dei pazienti è molto variabile, migliorando all'incirca verso i 30 anni. E' necessario quindi trovare le dose "minima" basandosi su parametri clinici e biochimici.
- **Mineralcorticoidi**: nell'età adulta il rischio di "perdita salina" è decisamente minore rispetto all'infanzia; inoltre con l'età i pazienti possono sviluppare ipertensione arteriosa: per questo le dosi di fludrocortisone vanno progressivamente ridotte, mantenendo i valori di PRA ai limiti alti della norma.



Reduced Bone Mineral Density and Increased Bone Metabolism Rate in Young Adult Patients with 21-Hydroxylase Deficiency

Mariateresa Sciannamblo, Gianni Russo, Debora Cuccato, Giuseppe Chiumello, and Stefano Mora

Laboratory of Pediatric Endocrinology and Department of Pediatrics, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute S. Raffaele University, 20132 Milan, Italy

TABLE 1. Age and anthropometric measurements of 30 patients with CAH and of 138 healthy subjects^a

	Women			Men		
	CAH patients	Healthy subjects	<i>P</i> value	CAH patients	Healthy subjects	<i>P</i> value
Subjects (n)	15	84		15	54	
Age (yr)	23.1 ± 0.8	22.3 ± 0.4	0.39	22.8 ± 0.9	22.0 ± 0.6	0.32
Weight (kg)	58.2 (47.2–75.2)	55.0 (40.5–79.4)	0.17	69.0 (52.0–86.0)	70.5 (44.0–100.0)	0.38
Height (cm)	156.4 ± 1.9	163.2 ± 0.7	0.0004	164.3 ± 2.7	177.6 ± 0.8	<0.0001
BMI (kg/m ²)	24.3 (19.8–28.6)	20.5 (16.4–27.8)	0.0002	24.3 (19.3–45.2)	22.5 (16.1–29.3)	0.0063

^a Data are presented as mean ± SEM or median (range).



Reduced Bone Mineral Density and Increased Bone Metabolism Rate in Young Adult Patients with 21-Hydroxylase Deficiency

Mariateresa Sciannamblo, Gianni Russo, Debora Cuccato, Giuseppe Chiumello, and Stefano Mora

Laboratory of Pediatric Endocrinology and Department of Pediatrics, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute S. Raffaele University, 20132 Milan, Italy

TABLE 2. Glucocorticoids dose and serum steroids levels in 30 patients with 21-OHD deficiency^a

	Women	Men
Glucocorticoids		
Duration of treatment (yr)	23.0 (16.4–28.5)	21.0 (16.7–29.5)
Actual dose (mg/m ² ·d)	15.3 ± 1.0	17.1 ± 1.1
Mean dose of the preceding 7 yr (mg/m ² ·d)	19.4 ± 1.0	18.7 ± 0.9
Morning serum steroid concentrations		
17-OHP (ng/ml)	13.4 (2.4–272.0)	29.9 (3.2–400.0)
Δ ₄ -A (ng/ml)	0.9 (0.5–17.0)	1.5 (0.4–5.6)
Testosterone (ng/ml)	0.2 (0.1–3.2)	4.7 (2.0–0.4)
Renin activity (ng/ml·h)	3.3 (0.4–22.5)	5.3 (0.2–36.0)

^a Data are presented as mean ± SEM or median (range).



Reduced Bone Mineral Density and Increased Bone Metabolism Rate in Young Adult Patients with 21-Hydroxylase Deficiency

Mariateresa Sciannamblo, Gianni Russo, Debora Cuccato, Giuseppe Chiumello, and Stefano Mora

Laboratory of Pediatric Endocrinology and Department of Pediatrics, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute S. Raffaele University, 20132 Milan, Italy

TABLE 3. Bone mineral measurements of 30 patients with CAH and of 138 healthy subjects^a

	Women		Men	
	CAH patients	Healthy subjects	CAH patients	Healthy subjects
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	1.201 ± 0.040	1.161 ± 0.016	1.187 ± 0.034	1.257 ± 0.020
Lumbar spine BMD Z-score	-0.11 ± 0.36		-0.46 ± 0.31	
Total-body BMD (g/cm ²)	1.125 ± 0.023 ^b	1.154 ± 0.009	1.159 ± 0.024 ^c	1.278 ± 0.013
Total-body BMD Z-score	-0.19 ± 0.32		-0.31 ± 1.05	

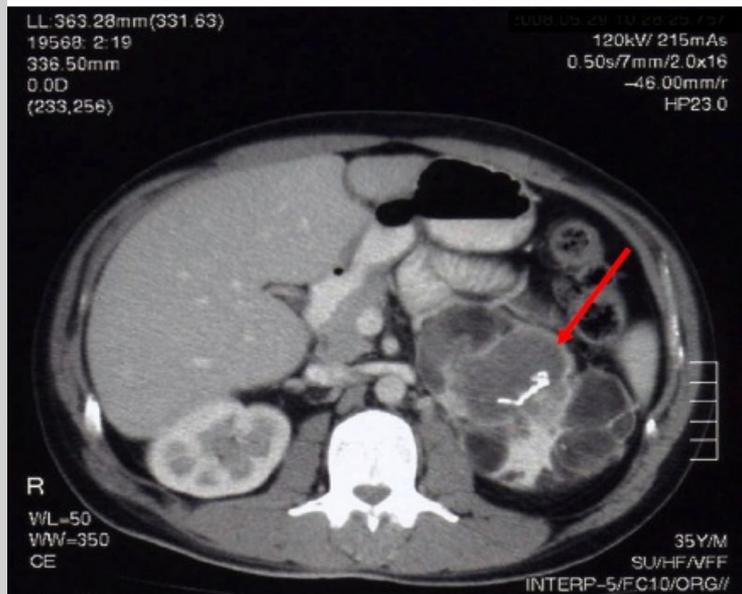
^a Data are presented as mean ± SEM.

^b Significantly different from healthy subjects after correction for height ($P < 0.03$).

^c Significantly different from healthy subjects after correction for height ($P < 0.004$).

DONNA ADULTA

- Controllo periodico dell' adeguatezza della terapia con glucocorticoidi;
- Valutazione metabolica e ossea;
- Monitoraggio del possibile sviluppo di mielolipomi.



Several mechanisms have been proposed to explain the origin of myelolipomas. These include the presence of embryonic bone marrow rests in adrenal tissue or metaplasia of adrenocortical cells [7,9]. The majority of cases are benign.



DONNA ADULTA



Bari,
7-10 novembre 2013

- Controllo periodico dell' adeguatezza della terapia con glucocorticoidi;
- Valutazione metabolica e ossea;
- Monitoraggio del possibile sviluppo di mielolipomi;
- **Funzione sessuale e riproduttiva.**

Se la donna non desidera una gravidanza valutare l' aggiunta di altre terapie, ai fini di minimizzare la dose di glucocorticoidi, quali:

- antiandrogeni,
- contraccettivi orali o transdermici,
- IUD,
- metodi di depilazione meccanici.



Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

K. Hagenfeldt¹, P.O. Janson², G. Holmdahl³, H. Falhammar^{4,5}, H. Filipsson⁶, L. Frisén⁷, M. Thorén^{4,5} and A. Nordenskjöld^{5,8,9}

Table I. Factors affecting fertility in women with CAH and their age-matched controls (number and median and range).

	CAH <i>n</i> = 62	Controls <i>n</i> = 62	<i>P</i> -value
Age, years (range)	30 (18–63)	31 (19–63)	NA
Menarche age, years (range)	13.1(8–20)	12.8 (10–16)	NS
Sex debut age, years	18.7	16.6	<0.0094 ^a
No steady relationship <i>n</i> (%)	24 (39%)	11 (18%)	<0.031 ^b
Pregnancy attempt <i>n</i>	19	41	<0.0098 ^b
Never pregnant <i>n</i> (%)	46 (74%)	21 (34%)	<0.001 ^b
Age first pregnancy, years (range)	30.0 (21–39)	27.7 (19–42)	NS
Irregular menstruation <i>n</i> (%)§	11/39 (28%)	9/32 (28%)	NS



Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

K. Hagenfeldt¹, P.O. Janson², G. Holmdahl³, H. Falhammar^{4,5}, H. Filipsson⁶, L. Frisén⁷, M. Thorén^{4,5} and A. Nordenskjöld^{5,8,9}

Table II. Fertility factors correlated to 21-hydroxylase gene mutation in women with CAH.

Mutation	Null/null	I2splice	SV	NC
Number	14	15	27	6
Number of women with children (%)	0 (0)	2 (13%)	9 (33%)	3 (50%)
No heterosexual relationship (%)	10 (71%)	8 (53%)	5 (19%)	2 (33%)
Age <30 years	8	7	12	3
Sex debut, age (number)	17.5 (n = 12)	20.6 (n = 8)	19.0 (n = 25)	16.4 (n = 5)

Il numero dei nati correla col genotipo della madre



DONNA ADULTA: FERTILITA'



Bari,
7-10 novembre 2013

Un' adeguata terapia sostitutiva con glucocorticoidi è fondamentale per l' outcome della fertilità.

La riduzione della fertilità dipende dal fenotipo di 21OHD:

- Forma classica con perdita salina: 0-10 % nati vivi
- Forma classica virilizzante semplice: 33-50 % nati vivi
- Forma non classica: 50-85 % nati vivi
- Fertilità nella popolazione generale: 65-91 % nati vivi

DONNA ADULTA: CAUSE DI RIDOTTA FERTILITA'



Bari,
7-10 novembre 2013

- Iperproduzione di androgeni
- Iperandrogenismo ovarico
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Adrenal rest ovarico
- Pregressa chirurgia a carico dei genitali
- Fattori psicologici:
 - Disturbi dello sviluppo dell'identità sessuale
 - Ridotta attività sessuale
 - Ridotto desiderio di maternità





SE LA DONNA DESIDERA UNA GRAVIDANZA



Bari,
7-10 novembre 2013

- Vista l' elevata prevalenza dell' eterozigosi per mutazioni di CYP21A2, è di notevole importanza il counselling genetico.
- Se in una coppia desiderosa di prole una persona presenta una mutazione severa del gene CYP 21 (forma classica, forma non classica o eterozigosi), è necessario eseguire lo studio genetico nel partner.
- Lo studio genetico non può essere sostituito dalla valutazione ormonale.



SE LA DONNA DESIDERA UNA GRAVIDANZA



Bari,
7-10 novembre 2013

PAZIENTE AFFETTA

CONFERMA MEDIANTE L' ANALISI GENETICA

NON RISCHIO FETALE

VALUTAZIONE DEL PARTNER:

ACTH test per 17OHP

(nelle forme eterozigoti si può assistere ad un modesto incremento del 17OHP dopo stimolo; il 30-50% degli eterozigoti comunque hanno valori normali di 17OHP dopo lo stimolo)



SE LA DONNA DESIDERA UNA GRAVIDANZA



Bari,
7-10 novembre 2013

4° settimana di gestazione: formazione della corteccia surrenalica

6°-7° settimana di gestazione: inizio della secrezione degli steroidi

7°-12° settimana di gestazione: **formazione dei genitali esterni**

8°-9° settimana di gestazione: prelievo dei villi coriali

12°-13° settimana di gestazione: prelievo del liquido amniotico:
(alternativa al prelievo dei villi coriali, da eseguire nei casi in cui
il prelievo dei villi non sia possibile)



TERAPIA DELLA GRAVIDANZA A RISCHIO



Bari,
7-10 novembre 2013

- La terapia va iniziata entro la 9[°] settimana di gestazione, ancor prima della diagnosi prenatale.
- **Desametasone** 20 µg/kg/die, frazionato in tre dosi (peso pregravidanza).
- Desametasone si lega debolmente alla CBG materna e, a differenza dell' Idrocortisone, non viene inattivato dalla 11βidrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 placentare.

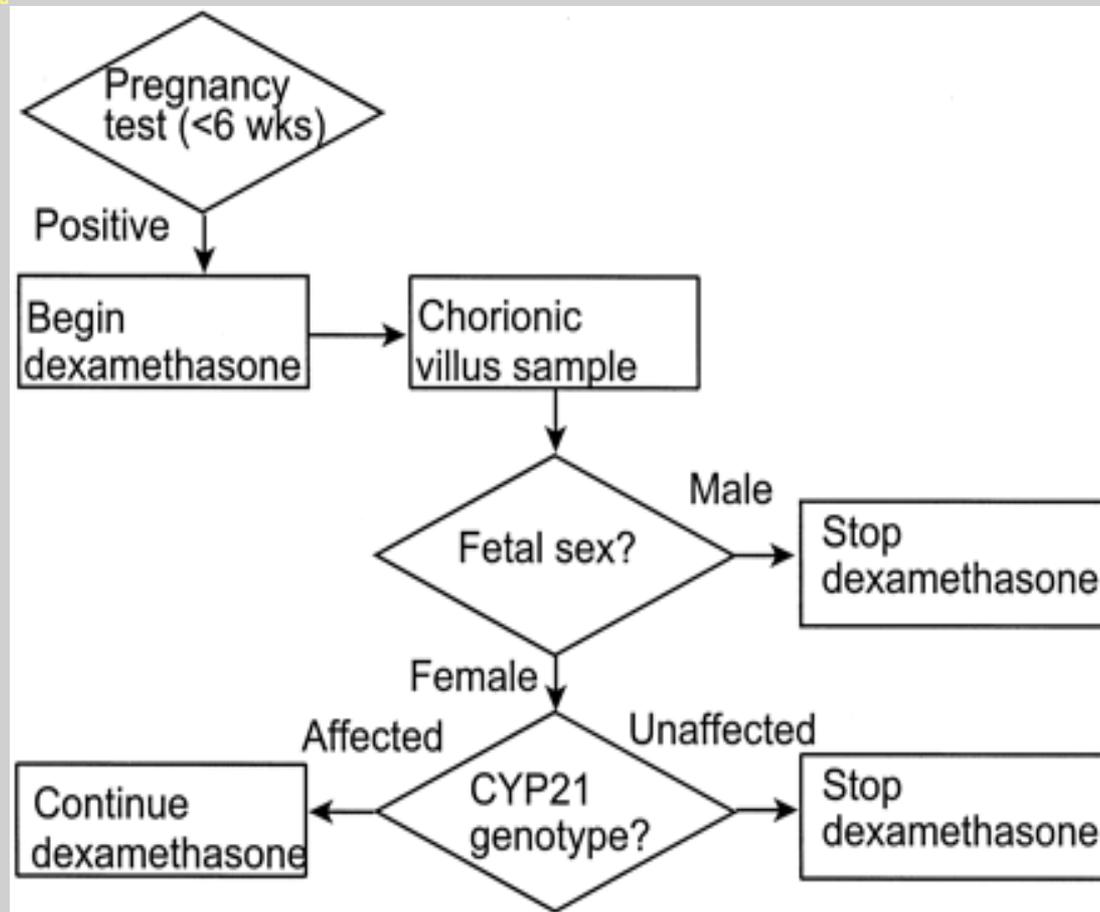
SCOPO:

- Sopprimere l' iperproduzione di androgeni nel feto, attraverso la somministrazione di GC alla madre;
- Prevenire la virilizzazione dei genitali esterni nelle femmine (risultato ottenuto all' incirca nell' 80-85% dei casi);
- Evitare la necessità della chirurgia correttiva.

TERAPIA PRENATALE FLOW CHART DECISIONALE



- **DESAMETAZONE 20 mcg/kg/in 3 somm/die fino a 1,5 mg**



OUTCOME DELLA MADRE

- Donne che assumono desametasone non presentano effetti collaterali duraturi: l'incremento ponderale, l'edema e le strie rubre regrediscono alla sospensione della terapia
- Non sono state riscontrate differenze in termini di ipertensione e GDM.

OUTCOME DEL NATO

- Peso alla nascita nella norma
- Sviluppo cognitivo e comportamentale normale. Ma sembra che bambini nati da madri trattate con desametasone siano più introversi, meno socievoli e più timidi
- Bambine nate da madri non trattate presentano un comportamento più aggressivo e più mascolino



Speiser et al, 2010, *JCEM*, 95(9):4133-4160
Forest et al, 1998, *Trends Endocrinol Metab*, 9:284-289
New et al., 2001, *JCEM*, 86:5651-5657
Trautman et al, 1995, *Psychoneuroendocrinology*, 20:439-449
Meyer-Bahlburg, 2004, *JCEM*, 89:610-614



Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni,
Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg,
Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen,
and Perrin C. White

2.0 Prenatal treatment of CAH

Recommendations

2.1 We recommend that prenatal therapy continue to be regarded as experimental. Thus, we do not recommend specific treatment protocols.

... treatment is potentially beneficial for only one in eight fetuses.

Therefore, in validating earlier expert opinion, this Task Force placed a higher value on preventing unnecessary prenatal exposure of mother and fetus to dexamethasone and avoiding potential harms associated with this exposure and a relatively lower value on minimizing the emotional toll of ambiguous genitalia on parents and patients.



TERAPIA IN GRAVIDANZA: GLUCOCORTICOIDI



Bari,
7-10 novembre 2013

La terapia glucocorticoide in genere non differisce da quella assunta prima della gravidanza, fino al momento del travaglio.

9.12 We recommend that patients with CAH who become pregnant continue their prepregnancy doses of HC/ prednisolone and fludrocortisone therapy (1|⊕⊕○○). GC doses should be adjusted if symptoms and signs of GC insufficiency occur. We recommend against the use of GCs that traverse the placenta, such as dexamethasone, for treatment of pregnant patients with CAH (1|⊕⊕○○). Stress doses of GCs should be used during labor and delivery.

Non utilizzare desametasone: non inattivato dalla 11- β idrossisteroidodeidrogenasi tipo 2 (placentare)

▼
Soppressione dell' asse
ipotalamo-ipofisi-surrene del feto



TERAPIA IN GRAVIDANZA: MINERALCORTICOIDI



Bari,
7-10 novembre 2013

- La posologia del Fluoroidrocortisone deve essere aumentata nel corso del 3° trimestre di gravidanza
- L'adeguatezza della terapia viene determinata sulla base del quadro clinico laboratoristico (monitoraggio elettroliti, PA, PRA)
- Il sistema renina-angiotensina è fisiologicamente attivato in gravidanza; valori di PRA fino a 20 mg/ml/h devono considerarsi appropriati



TERAPIA IN GRAVIDANZA: TRAVAGLIO E PARTO



Bari,
7-10 novembre 2013

Forma classica:

Taglio cesareo: nella maggior parte dei casi impossibilità a partorire naturalmente per pregressi interventi chirurgici di ricostruzione dei genitali esterni

Forma non classica:

Parto naturale: in assenza di altre complicanze



TERAPIA IN GRAVIDANZA: TRAVAGLIO E PARTO



Bari,
7-10 novembre 2013

- Donne affette da sindrome adreno-genitale, in trattamento con glucocorticoidi, al momento del travaglio e del parto. richiedono un aumento della terapia con idrocortisone
- **Stress therapy**: incremento della dose di 2-3 volte oppure Idrocortisone 100 mg i.m.
 - **Travaglio**: Idrocortisone 50 mg i.m. ogni 6-8 ore
 - **Intervento chirurgico**: incremento della dose di 5-10 volte nelle prime 24-48 ore post intervento.
 - Se la paziente è in terapia con Desametasone, non è necessario incrementare la terapia.



Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

K. Hagenfeldt¹, P.O. Janson², G. Holmdahl³, H. Falhammar^{4,5}, H. Filipsson⁶, L. Frisé⁷, M. Thorén^{4,5} and A. Nordenskjöld^{5,8,9}

	CAH <i>n</i> = 62	Controls <i>n</i> = 62	<i>P</i> -value
Number of children, <i>n</i>	25	54	<0.0056 ^a
Length of pregnancy (weeks)	38.3	39.2	<0.022 ^b
Caesarean section, <i>n</i> (%)	21/25 (84%)	5/54 (9%)	<0.001 ^c
Gestational diabetes/Number of pregnancies, (%)	5/25 (20%)	0/54 (0)	<0.0024 ^c
Pre-eclampsia, <i>n</i> (%)	0/25 (0)	2/54 (3.7%)	NS

	CAH <i>n</i> = 62	Controls <i>n</i> = 62	<i>P</i> -value
Number of children, <i>n</i>	25	54	<0.0056 ^a
Fetal weight, gram (range)			
First born child	3339	3347	NS
Girls	3303 (2892–3905)	3455 (2732–4190)	NS
Boys	3212 (2270–3825)	3359 (2270–3975)	NS
Sex ratio, female/male, <i>n</i> (percentage of males)	19/6 (25%)	23/31 (56%)	<0.016 ^b

UOMO ADULTO



Bari,
7-10 novembre 2013

- Controllo periodico dell' adeguatezza della terapia con glucocorticoidi;
- Valutazione metabolica e ossea;
- Monitoraggio del possibile sviluppo di mielolipomi;
- Monitoraggio del possibile sviluppo di “Testicular Adrenal Rest Tumors” e funzione riproduttiva.

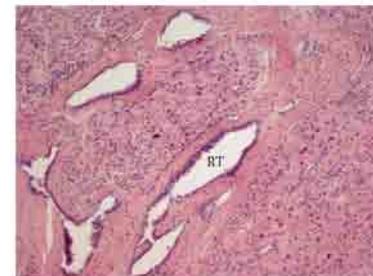
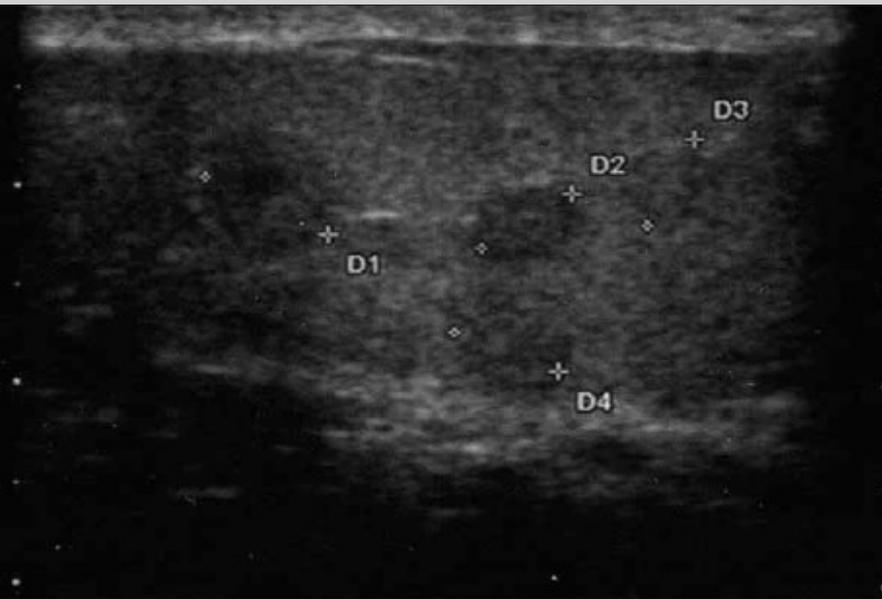


FIGURE 1: Testicular adrenal rest tumour growing into rete testis (RT) (HE, original magnification x 200).



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beem



Bari,
7-10 novembre 2013

6

Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia

H.L. Claahsen-van der Grinten, MD, PhD^{a,*}, B.J. Otten, MD, PhD^a,
M.M.L. Stikkelbroeck, MD, PhD^b, F.C.G.J. Sweep, MD, PhD^c,
A.R.M.M. Hermus, MD, PhD^b

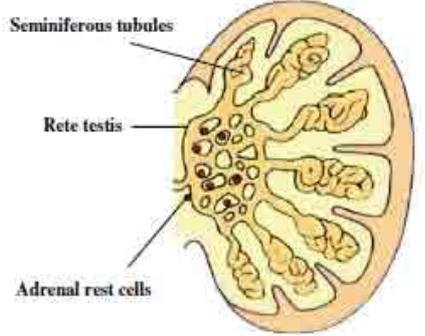
- Presenza di cellule della corteccia surrenalica nel tessuto testicolare (nella *rete testis*).
- Prevalenza: 0-94% (variabilità dovuta a età, controllo ormonale, diagnostica utilizzata).
- Descritti in tutti i genotipi.
- Esprimono recettori surrene-specifici come quelli dell'ACTH e dell'angiotensina II (All), e contengono enzimi per la produzione di steroidi surrene-specifici.

ART: CLASSIFICAZIONE

5 differenti stadi sulla base dello sviluppo e sulla crescita

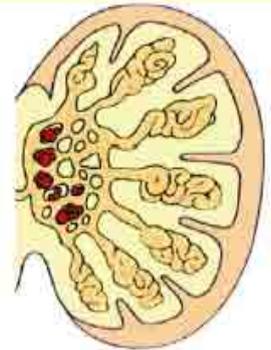
Stage 1

Adrenal rest cells present within the rete testis



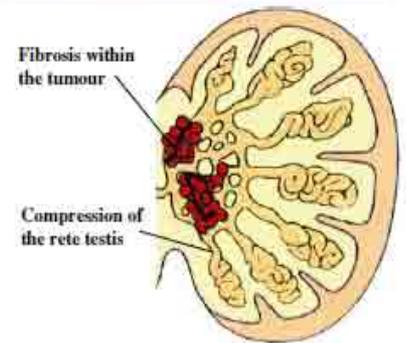
Stage 2

Hyperplasia and hypertrophy of adrenal rest cells



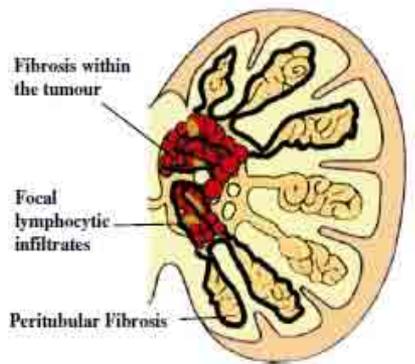
Stage 3

Further growth of the adrenal rest cells with compression of the rete testis



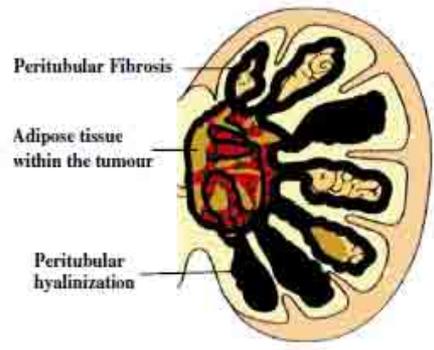
Stage 4

Induction of fibrosis and focal lymphocytic infiltrates



Stage 5

Irreversible damage of testicular parenchyma





UOMO ADULTO:FERTILITA'



Bari,
7-10 novembre 2013

Può essere ridotta a causa di uno scarso controllo della malattia: gli steroidi surrenalici sopprimono la secrezione di gonadotropine con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo

TART mediastino testicolare



compressione dei tubuli seminiferi



azoospermia ostruttiva



danneggiamento irreversibile del tessuto circostante
fibrosi peritubulare e ialinizzazione tubulare
riduzione delle cellule germinali



UOMO ADULTO: TERAPIA ART



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Stadio 2 e 3** trattati con successo aumentando le dosi di glucocorticoidi per ottenere riduzione delle dimensioni del tumore con miglioramento della funzionalità testicolare
- **Stadio 4** terapia medica spesso inefficace, valutare opzione chirurgica dopo aver valutato mediante agobiopsia la spermatogenesi residua.
Non si possono escludere ulteriori danni testicolari a seguito della chirurgia
- **Stadio 5**: se discomfort chirurgia



Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: A longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency

Nicole Reisch¹, Marietta Rottenkolber², Anais Greifenstein¹, Nils Krone³, Heinrich Schmidt⁴, Martin Reincke¹, Hans-Peter Schwarz⁴, Felix Beuschlein¹



Bari,
7-10 novembre 2013

- TART rispondono all'ACTH;
- Desametasone a dosi tali da sopprimere l'ACTH riduce la crescita dei TART;
- Si suppone che lo sviluppo di TART possa essere influenzato dai valori di ACTH durante la vita fetale.
- Non vi è correlazione fra il controllo ormonale, la presenza di TART e il volume delle lesioni ?



Testicular Adrenal Rest Tumors in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia

Prevalence and Sonographic, Hormonal, and Seminal Characteristics

Michele Delfino, MD, Jlenia Elia, MD, Norina Imbrogno, MD, Nicola Argese, MD, Rossella Mazzilli, MD, Vincenzo Toscano, MD, Fernando Mazzilli, MD



Bari,
7-10 novembre 2013

Table 2. Hormonal Profile of Congenital Adrenal Hyperplasia Patients With and Without Testicular Adrenal Rest Tumors

	ACTH, 10.0–46.0 pg/mL		17- α -OH-Progesterone, 0.6–3.3 ng/mL		FSH, 1.0–8.0 mIU/mL		LH, 2.0–12.0 mIU/mL		Testosterone, 2.8–8.0 mIU/mL	
	With ^a (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With ^a (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)
	950.0	21.0	12.5	3.3	1.5	4.3	1.2	5.1	7.2	5.5
	378.0	25.0	7.6	2.3	1.1	4.5	1.6	3.6	9.9	6.1
	362.0	38.9	6.8	2.9	3.5	6.1	3.6	3.1	4.3	4.1
	55.0	13.7	4.3	1.9	1.3	7.3	1.4	3.2	4.6	3.8
	496.0	26.5	7.5	1.8	3.6	2.7	4.3	5.3	4.5	4.8
	105.0	19.5	5.3	1.7	4.3	2.9	4.9	5.9	5.8	5.1
	71.0	11.5	4.5	2.1	4.1	3.7	3.9	4.7	4.7	5.6
	194.0		5.9		6.0		1.7		5.8	
	628.0		12.3		1.2		1.3		8.3	
	862.0		13.2		2.1		1.9		5.8	
	108.0		4.5		3.1		3.4		6.3	
Minimum	55.0	11.5	4.3	1.7	1.1	2.7	1.2	3.1	4.3	3.8
Maximum	950.0	38.9	13.2	3.3	6.0	7.3	4.9	5.9	9.9	6.1
Mean	382.0	22.3	7.7	2.3	2.9	4.5	2.7	4.4	6.1	5.0
SD	319.0	9.1	3.4	0.6	1.6	1.7	1.4	1.1	1.8	0.8



Testicular Adrenal Rest Tumors in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia

Prevalence and Sonographic, Hormonal, and Seminal Characteristics

Michele Delfino, MD, Jlenia Elia, MD, Norina Imbrogno, MD, Nicola Argese, MD, Rossella Mazzilli, MD, Vincenzo Toscano, MD, Fernando Mazzilli, MD



Bari,
7-10 novembre 2013

Table 3. Age and Seminal Profile of Congenital Adrenal Hyperplasia Patients With and Without Testicular Adrenal Rest Tumors

	Patient Age, y		Concentration, $\geq 20 \times 10^6/\text{mL}$		Progressive Motility, $\geq 50\%$		Atypical Forms, $< 85\%$	
	With (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	Without (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With ^a (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)	With (11/18 Patients)	Without (7/18 Patients)
	23	41	6.0	71.0	27	38	77	55
	25	24	0.5	5.0	0	11	96	81
	26	21	0.0	34.0		37		59
	31	23	3.5	86.0	10	41	83	53
	22	24	29.0	28.0	38	26	59	64
	34	26	34.0	38.0	35	43	57	55
	21	23	36.0	76.0	33	36	57	57
	38		11.0		15		63	
	27		0.0					
	26		12.0		11		73	
	23		14.0		21		59	
Minimum	21	21	0.0	5.0	0	11	57	53
Maximum	38	41	36.0	86.0	38	43	96	81
Mean	26.9	26.0	13.3	48.3	21.1	33.1	69.3	60.6
SD	5.3	6.8	13.7	29.7	13.1	11.2	13.8	9.7

^a $P < .05$ versus without.



Bari,
7-10 novembre 2013





CONCLUSIONI



Bari,
7-10 novembre 2013

- ✓ Nell'età adulta l'attenzione dell'endocrinologo si sposta dallo sviluppo e crescita staturale alla tutela della salute a lungo termine, con particolare attenzione a peso, pressione arteriosa e osso
- ✓ L'adeguatezza della terapia e l'adesione alla stessa rappresentano l'assicurazione alla tutela di questi parametri



CONCLUSIONI



Bari,
7-10 novembre 2013

- ✓ La fertilità comunque rappresenta la problematica più seria che l'endocrinologo si trova ad affrontare
- ✓ Sia le donne che gli uomini presentano una ipofertilità legata a diverse cause
- ✓ La gestione della fertilità di questi pazienti deve vedere l'endocrinologo come figura centrale che collabora con ginecologo ed urologo
- ✓ Il counseling genetico è essenziale nella programmazione di gravidanza
- ✓ La gravidanza va programmata e gestita, per quel che riguarda la terapia, dalla presenza dell'endocrinologo nel team di gestione della paziente



Bari,
7-10 novembre 2013



vincenzo.toscano@uniroma1.it