

PREVALENZA DI FRATTURE NELL'IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

L'iperplasia surrenalica congenita (*congenital adrenal hyperplasia* — CAH) è una patologia genetica autosomica recessiva, caratterizzata dal difetto di una delle tappe biosintetiche della steroidogenesi, con conseguente *deficit*, in misura variabile, di cortisolo e aldosterone associato a eccesso di androgeni. La forma più frequente (95-99% dei casi) è dovuta a *deficit* dell'enzima 21-idrossilasi (21OH), per una mutazione del gene *CYP21A2*.

La malattia può presentarsi con tre fenotipi (1):

- forma classica, che include la variante con perdita di sali (SW) e quella con virilizzazione semplice (SV);
- forma non classica (NC), il cui fenotipo si caratterizza per sintomatologia più lieve rispetto alla forma classica e attività enzimatica residua del 20-70%.

Lo *screening* neonatale del deficit della 21OH introdotto in molti paesi ha consentito la diagnosi precoce, necessaria per un trattamento adeguato.

Il trattamento cardine della CAH è la terapia con glucocorticoidi (GC), che consente di sopprimere la produzione di androgeni surrenalici e di migliorare la sopravvivenza nella forma SW.

È importante l'attento monitoraggio della terapia sostitutiva, per evitare gli effetti legati al **possibile sovradosaggio dei GC**. La terapia con GC, riducendo i livelli di DHEAS durante l'infanzia, contribuisce alla compromissione ossea nei pazienti affetti da CAH. La valutazione della densità minerale ossea è suggerita nei soggetti sottoposti a trattamento con alte dosi di steroidi e nei casi di fratture non traumatiche.

Lo studio (2)

È stata indagata **retrospettivamente** nella popolazione svedese la prevalenza di fratture in **714 soggetti** con *deficit* di 21OH nati tra il 1910 e il 2013 (404 femmine e 310 maschi, età media 29.8 ± 18.4 anni), abbinati per sesso ed età a un gruppo di controllo (100 controlli per ogni caso di CAH). Sono state considerate le differenze per sesso, età, fenotipi e genotipi, *screening* neonatale.

Dai risultati è emerso che:

- gli individui affetti da CAH presentavano **maggior prevalenza di fratture** rispetto ai controlli (23.5% vs 16.1%, *odds ratio* — OR — 1.61, IC 95% 1.35-1.91, $p < 0.05$), **senza differenze di sesso** (femmine 19.6% vs 13.3%, OR 1.57, IC 95% 1.23-2.02; maschi 28.7% vs 19.6%, OR 1.65, IC 95% 1.29-2.12);
- le fratture erano più prevalenti fra i pazienti nati prima del 1986 (anno di introduzione dello *screening* neonatale) rispetto a quelli diagnosticati più di recente (29.9% vs 17.8%, OR 1.97, IC 95% 1.56-2.49, $p < 0.05$);
- è stata osservata prevalenza più alta di fratture nel fenotipo SV e nei genotipi con mutazioni puntiformi I172N e P30L, mentre il fenotipo NC e il genotipo I2 (*splicing* introne 2) non erano associati a maggior prevalenza di fratture.

Commento

La prevalenza di bassa densità minerale ossea nei pazienti affetti da CAH è un argomento attualmente controverso e non tutti gli studi in letteratura sono concordi. Pochi studi hanno valutato le fratture con risultati non univoci, sia per la metodica diagnostica utilizzata che per la ridotta numerosità campionaria.

Questo lavoro ha preso in esame tutti i pazienti svedesi con diagnosi di CAH, evidenziando un aumento della prevalenza di fratture in entrambi i sessi rispetto al gruppo di controllo. In particolare, analizzando i sottogruppi, si evidenzia una maggior prevalenza di fratture nei fenotipi SW e SV e nei genotipi I172N e P30L, mentre la percentuale di fratture risulta inferiore nei pazienti affetti dalla forma NC e con genotipo I2. Il fatto che la variante SV e il genotipo I172N si osservino nella popolazione più anziana può in parte spiegare questo risultato.



Inoltre, i pazienti nati prima dell'introduzione dello *screening* neonatale presentano una prevalenza di fratture maggiore rispetto ai soggetti sottoposti allo *screening* (e ovviamente età media maggiore). Pertanto, si può ipotizzare come la diagnosi precoce e la terapia impostata con criteri più aggiornati e meno soppressiva possano avere un effetto positivo sulla salute ossea, sebbene vada considerato che i pazienti sono attualmente sottoposti allo *screening* alla nascita e quindi in età inferiore rispetto al passato.

Punti di forza dello studio sono la numerosità campionaria e il numero di controlli (100 per ogni caso).

Tuttavia, lo studio presenta alcune **limitazioni**, non essendo disponibili nel registro nazionale dati sulla terapia, sui valori ormonali e sull'*imaging*. Anche i dati sui genotipi e i fenotipi sono limitati e pertanto i risultati su tali sottogruppi vanno considerati con cautela. Inoltre, l'età media è piuttosto bassa, mentre il rischio fratturativo aumenta con l'età.

Bibliografia

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 4043–88](#).
2. Falhammar H, Frisé L, Lindén Hirschberg A, et al. Increased prevalence of fractures in congenital adrenal hyperplasia: a Swedish population-based national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: e475-86](#).