

# IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA LATE-ONSET: CORRELAZIONE FRA ANALISI GENETICA E VALUTAZIONE ORMONALE

Motta C, Wolosinska DT, Vottari S, Morgante S, Proietti-Pannunzi L, Caprioli S, Toscano V, Monti S.

UOC di Endocrinologia Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Università di Roma "La Sapienza"



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA DEFICIT 21 IDROSSILASI

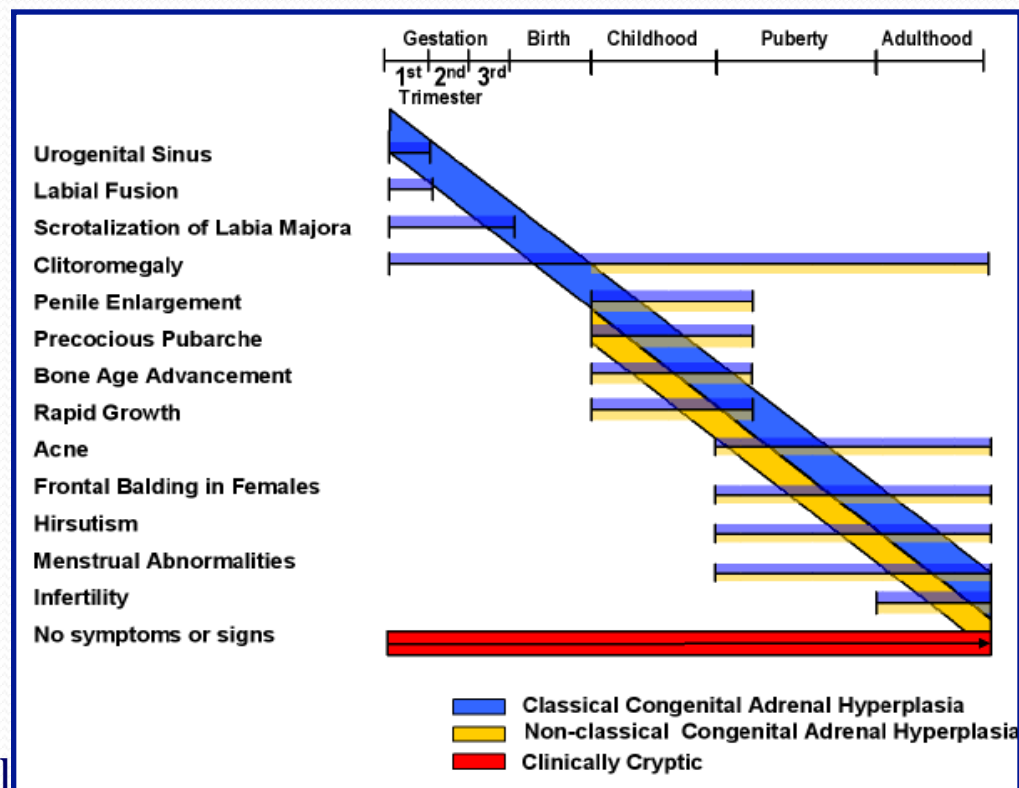
**Forma classica** a comparsa neonatale (CAH): con perdita salina o virilizzante semplice.

**Forma non classica** (NCCAH): 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  
NCCAH: 30-50 % attività enzimatica

## Diagnosi:

ACTH test (Synacthen® 250 µg ev)  
→17-OH Progesterone 60' >10 ng/ml



# OBIETTIVO DELLO STUDIO

Valutare la prevalenza della NCCAH in una popolazione di giovani donne, in età fertile, affette da irsutismo e/o disturbi del ciclo mestruale.

Confrontare i valori di 17-OH Progesterone con l'analisi genetica.

Valutare le caratteristiche fenotipiche, ormonali e metaboliche delle pazienti arruolate e la loro eventuale associazione con la presenza della NCCAH.

# MATERIALI E METODI

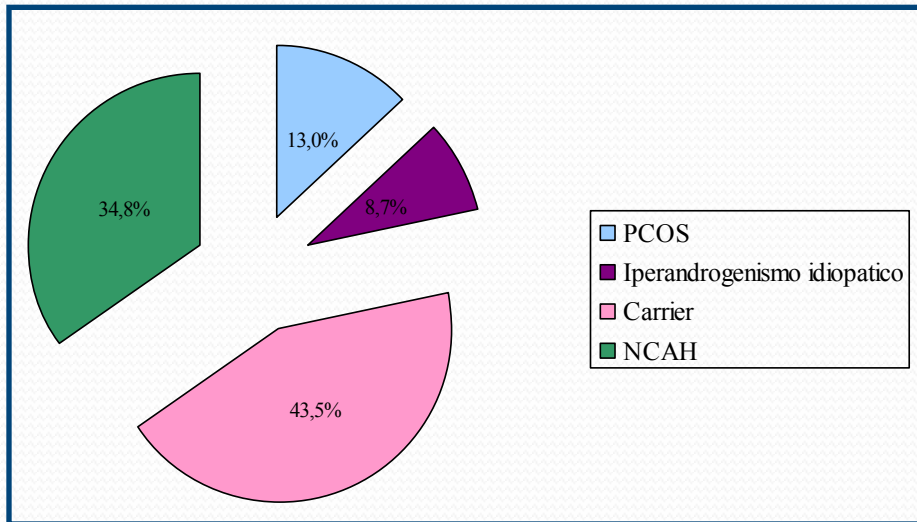
- ✓ Criteria di inclusione: menarca da almeno 2 anni.
- ✓ Criteria di esclusione: menopausa.

Anamnesi	Peso alla nascita Pubarca, Menarca Cicli mestruali Farmaci
Esame Obiettivo	Pressione Arteriosa Peso, altezza, BMI Circonferenza vita e fianchi Grado di irsutismo ( $\geq 8$ ) Grado di acne
Esami ematochimici di routine + OGTT (75 gr)	Glicemia, Insulinemia, HOMA-IR
Dosaggi ormonali basali (fase follicolare)	LH, FSH, E2, ACTH, Cortisolo, Testosterone Totale, SHBG, 17-OH Progesterone, $\Delta 4$ -Androstenedione, DHEA-S, DHEA, TSH, FT4, PRL
ACTH Test (Synachten® 250 $\mu$ g ev)	Cortisolo, Testosterone Totale, 17-OH Progesterone, $\Delta 4$ -Androstenedione, DHEA
Ecografia pelvica	
Valutazione ovulazione	Progesterone Plasmatico (21°-24° giorno del ciclo mestruale)

A rischio NCAH se 17-OH Progesterone  $> 6$  ng/ml dopo 60' dallo stimolo con ACTH.  
In tali pazienti è stata eseguita l'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni puntiformi più frequenti del gene CYP21A2

# RISULTATI

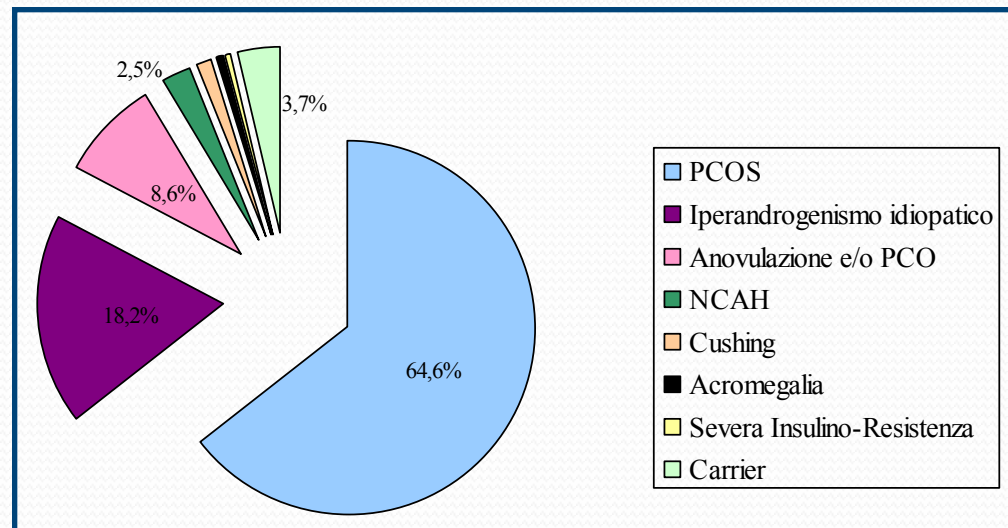
324 pazienti (13-41 aa)



23 pazienti con 17-OHP >6 ng/ml dopo stimolo

La prevalenza delle diverse patologie era la seguente:

- 64.6% PCOS,
- 18.2% iperandrogenismo idiopatico,
- 8.6% anovulazione e/o PCO,
- 2.5% NCAH,
- 3.7% eterozigoti gene P450c21B,
- 1.5% sospetta sindrome di Cushing,
- 0.3% acromegalia,
- 0.6% severa insulino-resistenza.



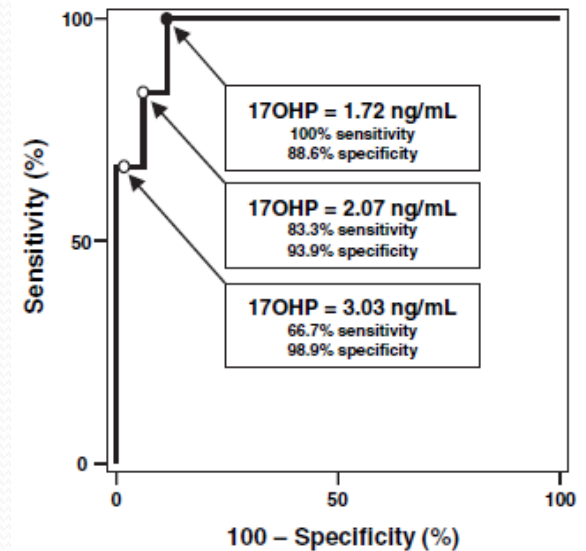
# RISULTATI

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

## A Prospective Study of the Prevalence of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia among Women Presenting with Hyperandrogenic Symptoms and Signs

Escobar-Morreale HF et al. 2008, *JCEM*, 93(2):527-33



17-OHP basale	Sensibilità	Specificità	Valore Predittivo Positivo	Valore Predittivo Negativo
> 2 ng/ml *	100%	84%	13%	100%
> 1.7 ng/ml *	100%	73%	8%	100%

\* p<0.0001

Nessuna paziente affetta da NCCAH presentava valori basali di 17-OHP <2 ng/dl;  
 17-OHP > 2 ng/ml → Carrier: 30%; PCOS: 17.8%; Iperandrogenismo Idiopatico: 8.9%

Un solo valore basale alterato non può essere considerato diagnostico di NCCAH.

# RISULTATI

## Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

Bachega TA et al. 2000, *Clin Endocrinol*, 52:601-07  
Bachega TA et al. 2002, *JCEM*, 82(2):786-90

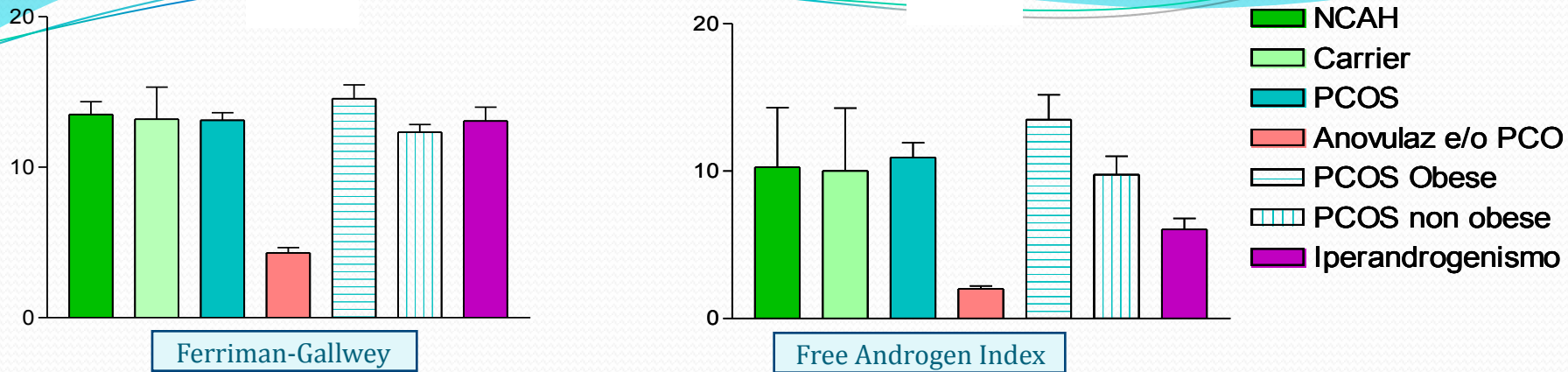
**CONCLUSIONS** These data suggest an influence of genotype on phenotype and on 17OH-P levels. The **high frequency of unidentified mutant alleles in non-classical 21-hydroxylase deficiency** suggests that ACTH-stimulated values of 17OH-P between 30 and 51 nmol/l have overestimated this diagnosis. Genotyping more patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency will help to redefine the cut-off value for ACTH-stimulated 17OH-P for correct diagnosis of this disease.

17-OHP dopo stimolo	Sensibilità	Specificità	Valore Predittivo Positivo	Valore Predittivo Negativo
> 6 ng/ml	100%	37%	35%	100%
> 10 ng/ml *	100%	60%	57%	100%
> 16 ng/ml **	100%	100%	100%	100%

\* p=0.0072

\*\* p<0.0001

Nessuna paziente con NCCAH presentava un picco di 17-OHP <16 ng/ml



- La prevalenza di NCAH da noi riscontrata appare lievemente minore rispetto a quella della letteratura, spesso infatti la diagnosi viene posta solo in base ad alterati valori di 17-OHP senza conferma dall'analisi genetica e sono utilizzati diversi cut-off ormonali diagnostici.
- I nostri risultati indicano l'assenza di NCAH geneticamente diagnosticata per valori di 17-OHP dopo stimolo <math><16\text{ ng/ml}</math>.
- Le pazienti affette da NCAH sono inoltre risultate clinicamente e metabolicamente indistinguibili dai soggetti affetti da PCOS: è pertanto indispensabile eseguire il dosaggio del 17-OHP basale in ogni paziente con segni di iperandrogenismo.
- Un solo valore basale alterato non può essere considerato diagnostico di NCAH.
- Il gold standard rimane il dosaggio del 17-OHP dopo stimolo con successiva analisi genetica.



# RISULTATI

