

## SINDROME ADRENO-GENITALE

### DEFINIZIONE

**Iperplasia surrenalica congenita** è il termine che insieme a **Sindrome Adreno-Genitale (SAG)** viene comunemente usato per inquadrare un gruppo di patologie **genetiche**, trasmesse in maniera **autosomica recessiva**, determinate dalla alterazione dei geni che codificano per uno dei 5 enzimi che intervengono nella sintesi di cortisolo, aldosterone ed androgeni da parte della corteccia surrenalica.

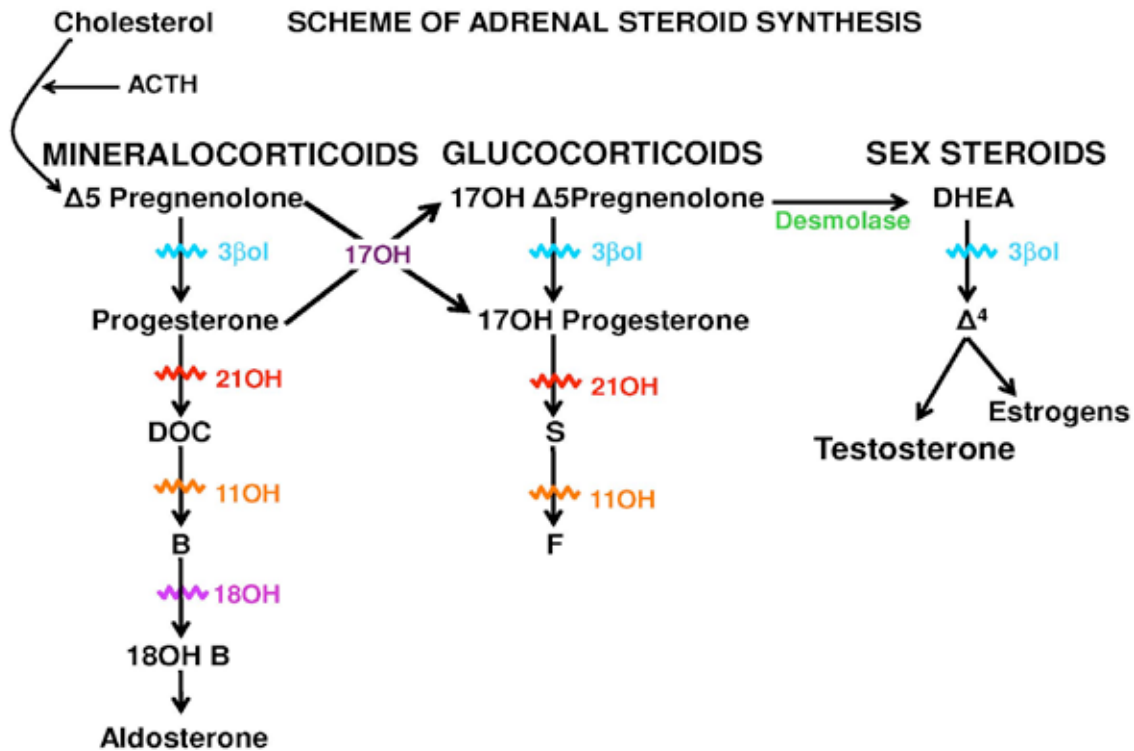


Figura 1: Rappresentazione schematica della produzione degli ormoni corticosurrenalici dal metabolismo del colesterolo

## INCIDENZA

Il difetto enzimatico più frequente interessa l'enzima **21-idrossilasi** (21-OH) e determina oltre il 90-95% delle SAG.

In termini epidemiologici la deficienza dell'enzima 21-idrossilasi presenta una particolare eterogeneità; il **deficit classico** si riscontra in circa 1 su 16.000 nati e presenta modeste variazioni fra le diverse popolazioni studiate. L'incidenza più alta è stata riscontrata presso due popolazioni isolate: 1/280 tra gli Yupik Eskimos (Alaska) e 1/2100 nelle isole di La Reunion (Oceano Indiano).

La **forma non classica**, invece, è molto più frequente e si riscontra nel 1% della popolazione bianca in generale, anche se è di più frequente riscontro negli ebrei Ashkenazi (1 su 27) e negli ispanici (1 su 40). Dati preliminari sulla popolazione siciliana danno una stima di prevalenza pari a 1 su 180. Pertanto, la forma non classica è la più frequente, in assoluto, fra tutte le patologie autosomiche recessive, pur essendo ampiamente eterogenea nella popolazione mondiale.

## FISIOPATOLOGIA E GENETICA

La steroidogenesi surrenalica è un processo complesso che a partire dal colesterolo permette la sintesi del **cortisolo**, dell'**aldosterone** e degli **androgeni surrenalici**.

Il colesterolo subisce una serie di trasformazioni enzimatiche in tappe successive, in cui ogni prodotto di sintesi rappresenta il substrato per la sintesi di un altro composto. Si tratta, pertanto, di una vera e propria cascata di reazioni in cui sono coinvolti diversi enzimi (tabella 1).

**Tabella 1**  
**Deficit responsabili di SAG**

Deficit	Gene difettivo	Locus	Enzima	Incidenza
21-OHD	<i>CYP21A2</i>	6p21.3	P450c21	1/27 - 1/10.000
11β-OHD	<i>CYP11B1</i>	8q24.3	P450c11	1/5000 - 1/200.000
Aldosterone sintetasi	<i>CYP11B2</i>	8q24.3	P450aldo	Rara
17α-OHD	<i>CYP17</i>	10q24.3	P450c17	Rara
3β-HSD	<i>HSD3B2</i>	1p13.1	3β-HSD	Rara
Lipoid Hyperplasia	<i>Star</i>	8p11.2	Steroidogenic acute regulatory protein	Rara

Nel caso in cui vi sia un deficit, parziale o totale, nella funzionalità dell'enzima, il paziente non è in grado di sintetizzare efficientemente un'adeguata quantità di cortisolo. I bassi valori di cortisolo prodotti non sono in grado di esercitare il feed-back negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi; CRH e ACTH, a loro volta, determinano iperstimolazione della corteccia surrenalica, la quale diventa iperplasica. I precursori accumulati, pertanto, non potendo proseguire lungo la via che dovrebbe portarli verso la sintesi del cortisolo, vengono deviati verso altre vie biosintetiche che invece conducono all'iperproduzione di steroidi androgeni, che nei feti femmina determinano virilizzazione dei genitali esterni di vario grado.

La fisiopatologia è influenzata dall'attività residua dell'enzima coinvolto. Tale attività dipende dal difetto genetico a carico del gene che lo codifica. Il gene **CYP21A2**, codificante la 21-OH, rappresenta la causa maggiore di SAG. Il locus **CYP21** è situato all'interno della vasta regione HLA (braccio corto del cromosoma 6; 6p21.3) e presenta una struttura molto complessa: all'interno del locus vi sono due tipi di geni **CYP21**: un gene attivo (**CYP21A2**) ed uno pseudogene non attivo (**CYP21A1P**). Quest'ultimo conserva tutte le mutazioni genetiche che la natura spontaneamente ha indotto durante l'evoluzione della specie umana. A causa di eventi di ricombinazione omologa durante la meiosi, molte mutazioni puntiformi (caratterizzate da modificazione di un solo nucleotide) possono essere trasferite dallo pseudogene al gene funzionale, provocando una alterazione dello stesso definita "mutazione *de novo*". Ad oggi, sono state registrate 127 mutazioni del gene **CYP21A2** e sovente vengono descritte in letteratura nuove mutazioni; inoltre, la relazione genotipo-fenotipo ad esse riferite, è ancora oggetto di studio. Tuttavia, **dieci mutazioni**, che identificano **quattro genotipi** frequenti, possono essere correlate all'attività residua della 21-OH e pertanto, con buona approssimazione, prevederne la manifestazione clinica (tabella 2).

**Tabella 2**  
**Classificazione della SAG da 21-OHD in base al genotipo ed al fenotipo clinico**

Genotipo	Mutazione/i	Attività della 21-OH	Fenotipo clinico
Null	Del/ConCYP21, del8bp, cluster E6, p.Q318X, p.R356W	0 %	Classico con perdita di sali
A	p.P30L, I2splice	1-5 %	
B	p.I172N	20-30%	Classico virilizzante semplice
C	p.V281L, p.P453S	30-50%	Non-Classico
WT	Nessuna	100%	Normale

**Legenda:**

<b>Del/ConCYP21</b>	Delezione o Conversione della regione genica contenente il gene <b>CYP21A2</b> .
<b>del8bp</b>	micro delezione di 8 nucleotidi a livello dell'esone 3 del gene <b>CYP21A2</b> .
<b>cluster E6</b>	serie di tre mutazioni puntiformi (p.I235N, p.V336E, p.M238K) a livello dell'esone 6 del gene <b>CYP21A2</b> .
<b>p.Q318X</b>	mutazione puntiforme che causa un segnale di STOP della trascrizione del gene <b>CYP21A2</b> in posizione aminoacidica 318.
<b>p.R356W</b>	mutazione puntiforme che causa uno scambio aminoacidico da Arginina a Triptofano del gene <b>CYP21A2</b> in posizione aminoacidica 356.
<b>p.P30L</b>	mutazione puntiforme che causa uno scambio aminoacidico da Prolina a Leucina del gene <b>CYP21A2</b> in posizione aminoacidica 30 (genera una proteina non funzionale).
<b>I2splice</b>	mutazione puntiforme a livello dell'introne 2 del gene <b>CYP21A2</b> (modifica la fase di lettura del gene).
<b>p.I172N</b>	mutazione puntiforme che causa uno scambio aminoacidico da Isoleucina a Asparagina in posizione aminoacidica 172 (modifica l'efficienza enzimatica).
<b>p.V281L</b>	mutazione puntiforme che causa uno scambio aminoacidico da Valina a Leucina in posizione aminoacidica 281 (modifica l'efficienza enzimatica).
<b>p.P453S</b>	mutazione puntiforme che causa uno scambio aminoacidico da Prolina a Serina in posizione aminoacidica 453 (modifica l'efficienza enzimatica).

## CLASSIFICAZIONE

La classificazione della SAG da 21-OHD dipende dall'entità del deficit genetico. Clinicamente distinguiamo:

- la **forma classica** della sindrome, che si manifesta già in epoca neonatale, nel cui ambito si distinguono ulteriormente:
  - una forma più grave, detta **con perdita di sali**, in cui vi è un contemporaneo difetto della sintesi del cortisolo e dell'aldosterone;
  - una forma meno grave, detta **virilizzante semplice**, in cui il deficit riguarda solo la sintesi del cortisolo con una sintesi di aldosterone normale, che si presenta alla nascita o nella primissima infanzia.
- la **forma non classica** può essere asintomatica o associata solo a pochi segni di iperandrogenismo e solitamente si manifesta più tardivamente:
  - nella fase finale dell'infanzia come **pubarca precoce isolato o pubertà precoce**;
  - in età giovane-adulta con quadri variabili di acne, irsutismo, irregolarità mestruali, anovularietà cronica, che configurano la cosiddetta forma **late-onset**.

Poiché il fenotipo clinico prende forma in base al tipo e posizione del difetto genetico all'interno del locus *CYP21*, a fianco alla classificazione clinica è opportuno **considerare anche la genotipizzazione**. Questa necessità nasce dal fatto che alcune mutazioni del gene *CYP21A2* sono stabilmente correlabili al quadro clinico, ma ne esistono altre per le quali è impossibile prevedere la manifestazione fenotipica, a causa della variabile espressività. Inoltre, nonostante la SAG sia una malattia genetica autosomica recessiva, molti autori concordano sul fatto che **lo stato di portatore non sempre esclude la patologia**: ciò deriva da alcuni eventi molecolari che consentono di manifestare la mutazione genetica anche nello stato di eterozigosi.

## ESPRESSIVITÀ CLINICA

### **Forma classica**

#### **Con perdita di sali**

La diagnosi si pone in epoca neonatale: il neonato presenta genitali ambigui perché l'eccesso di androgeni in utero provoca virilizzazione di vario grado dei genitali femminili. Inoltre, circa il 75% dei pazienti con deficit classico di 21-OH è incapace di sintetizzare adeguate quantità di aldosterone, ormone chiave dell'omeostasi del sodio, la cui mancanza determina aumentata escrezione di sodio, con conseguenti iponatremia, ipovolemia e iperreninemia. La contemporanea assenza di cortisolo e aldosterone causa frequentemente **disidratazione iponatriemica** e, nei casi non trattati, anche **shock ipovolemico**. Clinicamente, la perdita di sali si manifesta tipicamente fra il 7° e il 14° giorno di vita con **vomito, perdita di peso, letargia, iponatremia e iperkaliemia**.

#### **Virilizzante semplice**

I pazienti affetti da deficit enzimatico parziale non sono in grado di produrre sufficienti quantità di cortisolo, ma sono in grado di produrre adeguate quantità di aldosterone e quindi di mantenere un corretto bilancio idro-elettrolitico.

La diagnosi è generalmente posta:

- nelle femmine alla nascita per la presenza di ambiguità genitali;
- nel maschio può essere ritardata anche di molti anni, in un'età generalmente compresa fra i 3 e i 6 anni, per lo sviluppo di pubertà precoce con comparsa di pubarca precoce o per improvvisa accelerazione della velocità di crescita.

I segni ed i sintomi clinici che più frequentemente si riscontrano nel deficit classico sono i seguenti.

- **Ambiguità dei genitali:** le femmine con deficit classico di 21-OH sono esposte, a partire dalla 7° settimana di gestazione, ad elevate concentrazioni di androgeni. Questa sovraesposizione agli androgeni porta ad un grado variabile di virilizzazione del feto che, pertanto, alla nascita può avere ambiguità genitali tali da causare, addirittura, difficoltà nell'assegnazione del sesso. In accordo con la scala di Prader, la virilizzazione dei genitali del feto femminile si presenta con **clitoridomegalia, grandi labbra rugose e parzialmente fuse e seno urogenitale comune** (tabella 3 e figura 2); utero, tube e ovaie hanno invece conformazione normale.

Tabella 3	
Classificazione della virilizzazione dei genitali femminili secondo Prader	
Stadi	Segni clinici
1	Clitoride lievemente iperplasico e seno vaginale di dimensione ridotta
2	Clitoride moderatamente iperplasico e seno vaginale di dimensione ridotta
3	Clitoride ambiguo e fusione delle grandi labbra
4	Genitali esterni riconducibili al sesso maschile: pene formato con ipospadia, borse scrotali vuote, unico orificio uretro/vaginale esterno, con o senza fusione uretra/vagina
5	Il sesso attribuito è chiaramente maschile con diagnosi di criptorchidismo

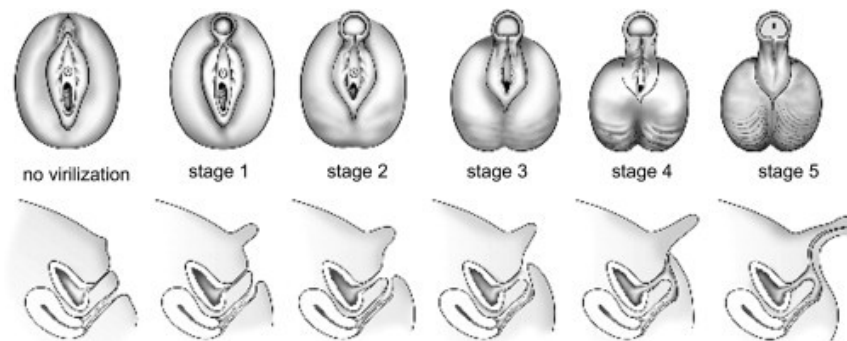


Figura 2: Rappresentazione della scala di virilizzazione dei genitali femminili secondo Prader

- **Virilizzazione post-natale:** nei pazienti non trattati, o inadeguatamente trattati, l'esposizione ad un eccesso di androgeni per lungo tempo determina una rapida crescita corporea (effetto dovuto prevalentemente agli androgeni) ed un avanzamento dell'età ossea, con chiusura precoce delle cartilagini epifisarie (effetto dovuto prevalentemente agli estrogeni formati dalla aromatizzazione periferica degli androgeni). Anche pubarca e telarca possono comparire precocemente.
- **Disfunzioni della sfera riproduttiva:** nelle **donne** con qualsiasi forma di deficit di 21-OH possono comparire oligomenorrea o amenorrea, soprattutto durante il periodo adolescenziale, accompagnata da acne ed irsutismo; nella giovane adulta si può avere infertilità. Si può però affermare che circa l'80% delle donne con deficit virilizzante semplice ed approssimativamente il 60% di quelle con perdita di sale sono fertili.

Confrontati con le donne affette, invece, gli **uomini** con deficit di 21-OH hanno minori problemi della funzione riproduttiva: molti, infatti, hanno spermogramma nella norma e normale capacità riproduttiva. Tuttavia, nei maschi affetti una forma relativamente frequente di anormalità gonadica è lo sviluppo di tessuto surrenalico ectopico, il più delle volte a livello testicolare e quasi sempre bilaterale, che se presente può compromettere la fertilità (**testicular adrenal rest tissue**). Questo tessuto di tipo pseudotumorale può essere riscontrato attraverso un esame ecografico, ancora prima che diventi clinicamente palpabile. Pertanto, onde evitare che tale reperto sfugga alla diagnosi e venga scambiato per tessuto neoplastico è necessario sottoporre il paziente affetto ad esami ecografici periodici.

### **Forma non classica (“late onset”)**

I pazienti con deficit non classico di 21-OH riescono a sintetizzare adeguate quantità di cortisolo e aldosterone; questo **compenso funzionale** però, può essere raggiunto solo con una iperstimolazione del surrene e quindi **a spese di un’ aumentata sintesi di precursori degli ormoni sessuali androgeni**.

Nella maggior parte dei **bambini** con deficit non classico, non compaiono mai gravi segni di iperandrogenismo; solo in una minoranza di casi, invece, si possono riscontrare disturbi più gravi, come l’accelerazione patologica della velocità di crescita, l’eccessivo avanzamento dell’età ossea o la comparsa di pubertà precoce.

Ovviamente la sintomatologia del deficit non classico di 21-OH varia a seconda del sesso. Pertanto, nelle **donne** 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 **anovularietà cronica** e conseguente difficoltà a concepire.

I **maschi**, invece, sono spesso asintomatici: possono occasionalmente presentare pubertà precoce o lo sviluppo di tessuto surrenalico testicolare (adrenal rest) con **oligospermia e sub-fertilità**.

La riduzione della fertilità è un’indicazione al trattamento con glucocorticoidi, nelle femmine come nei maschi, anche se la frequenza del deficit non classico all’interno della popolazione infertile non è differente da quella della popolazione generale; va aggiunto, inoltre, che il sintomo infertilità è presente solo nel 13% delle donne con deficit non classico di 21-OH. Anche nell’ambito dell’irsutismo, la SAG rappresenta solo il 5-10% del totale, così come fra le cause di adrenarca precoce la SAG rappresenta solo il 5-10%.



## DIAGNOSI

Un protocollo standardizzato internazionalmente prevede un connubio tra clinica e laboratorio ed un ruolo crescente della genetica molecolare. Esso si basa essenzialmente su valutazione clinica del fenotipo, valutazione ormonale della funzionalità corticosurrenalic e valutazione genetica.

La **valutazione clinica** è necessaria per la definizione della variante SAG (non classica o classica, con o senza perdita di sali) e per gli interventi precoci per la stabilizzazione elettrolitica nelle forme più gravi. La diagnosi si pone alla nascita, sia per l'ambiguità dei genitali nelle forme classiche che per il quadro di disidratazione e shock che insorge nei primi giorni di vita se il deficit enzimatico è più grave. Nelle forme non classiche il deficit si presenta in fasce di età variabili (dall'infanzia, all'adolescenza sino all'età adulta).

L'inquadramento nosologico si avvale anche della **valutazione biumorale**, al fine di identificare tipologia ed entità dell'alterazione. Il deficit classico di 21-OH è caratterizzato da livelli marcatamente elevati di **17-idrossi-progesterone**, il principale substrato dell'enzima. Tale ormone risulterà elevato già in condizioni basali nelle forme con danno enzimatico severo e fenotipo classico, oppure solo dopo test di stimolo con ACTH nelle forme mild, ad insorgenza fenotipica tardiva. Ruolo ancillare nella diagnosi iniziale rivestono anche i dosaggi di ACTH, cortisolemia, renina e aldosterone, questi ultimi utilissimi soprattutto nel follow-up del paziente in trattamento.

L'avvento della **genetica molecolare** ha migliorato la sensibilità diagnostica, in quanto definisce il genotipo responsabile del tipo di deficit della 21-OH e consente di prevedere i possibili effetti nei bambini affetti; predispone inoltre ad un'indagine genetica familiare ed al relativo "*counseling*", indispensabile per un eventuale accesso al protocollo di trattamento prenatale. La procedura nel campo della genetica molecolare prevede numerose metodiche di laboratorio (RFLP - restriction fragment length polymorphism, MLPA - multiplex ligation-dependent probe assay e sequenziamento) necessarie alla ricerca di tutte le possibili mutazioni responsabili di deficit di 21-OH (riarrangiamenti genomici compresi). Una corretta diagnosi corredata di genotipizzazione in definitiva consente una migliore gestione della sindrome e ne orienta anche l'approccio terapeutico appropriato.

## TERAPIA

### Glucocorticoidi

Nel **deficit classico di 21-OH** la terapia prevede un **trattamento a vita** con glucocorticoidi, per inibire l'eccessiva secrezione di CRH e ACTH da parte dell'ipotalamo e dell'ipofisi, rispettivamente, e di conseguenza per ridurre l'eccessiva produzione di ormoni sessuali surrenalici.

In **età evolutiva** l'obiettivo terapeutico è quello di utilizzare il dosaggio terapeutico minimo sufficiente a sopprimere la produzione degli androgeni surrenalici e contemporaneamente a mantenere un accrescimento corporeo ed un peso adeguato. Il farmaco da preferire per la farmacocinetica e le minori interferenze sull'accrescimento è l'**idrocortisone**, somministrato ad un dosaggio di 10-20 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, frazionato in tre dosi. Durante gli episodi di insufficienza surrenalica acuta o comunque nelle situazioni a rischio di vita vanno somministrate dosi > 100 mg/m<sup>2</sup>. Il **monitoraggio** della terapia va effettuato attraverso il dosaggio dei livelli di 17-idrossi-progesterone, androstenedione, ACTH e renina/aldosterone. Va comunque consigliato di non raggiungere valori eccessivamente soppressi, in quanto ciò si ottiene solo con dosi sovralfisiologiche di idrocortisone dannosi per la crescita staturale del piccolo paziente. Per tal motivo, i bambini vanno sottoposti a periodici controlli auxologici per valutare l'età ossea e l'andamento della crescita.

**Adolescenti e adulti** possono essere trattati con **prednisone** (ad un dosaggio variabile fra 5 e 7.5 mg/die, frazionato in due dosi) o con **desametasone** (ad un dosaggio variabile fra 0.25 e 0.5 mg/die, somministrato in una o due dosi). L'emivita più lunga di questi steroidi rispetto all'idrocortisone migliora l'aderenza al trattamento, punto debole nella gestione clinica dei pazienti non più in età evolutiva. La difficoltà maggiore nella terapia del deficit classico di 21-OH consiste nel trovare il dosaggio farmacologico giusto, che impedisca l'iperandrogenismo senza causare, al tempo stesso, una condizione di ipercortisolismo iatrogeno. Una dose cronicamente eccessiva di steroide, infatti, può determinare nel paziente adolescente/adulto una serie di segni e sintomi che configurano il quadro della **sindrome metabolica** (iperinsulinismo e/o iperglicemia, ipertensione arteriosa con iniziale perdita del dipping notturno, dislipidemia, obesità prevalentemente di tipo troncolare). Negli adolescenti inoltre, particolarmente invalidante sul piano estetico è la comparsa di strie ai fianchi, in sede mammaria o sulla faccia interna delle cosce, molto frequente quando si utilizzi il desametasone per lunghi periodi, anche se a basse dosi.



Nel **deficit non classico di 21-OH, il trattamento farmacologico con glucocorticoidi non è indicato nei pazienti asintomatici**. I **maschi**, solitamente, non richiedono alcun trattamento, a meno che non presentino alterazioni all'esame seminologico. Il trattamento con glucocorticoidi potrebbe essere indicato nei bambini maschi con pubertà precoce, aumento della velocità di crescita e avanzamento dell'età ossea, per ridurre il rischio di bassa statura finale. Ancora più raramente la terapia steroidea potrebbe essere indicata, nei maschi adulti, per impedire lo sviluppo di tessuto surrenalico residuo nel testicolo, che infatti regredisce se si instaura un'adeguata soppressione dell'ACTH. Nelle **femmine**, soprattutto nelle adolescenti e nelle giovani donne con segni di virilizzazione (forme late-onset), deve essere preso in considerazione un trattamento farmacologico alternativo. In prima istanza un **estrogeno-progestinico** che abbia un progestinico ad attività anti-androgena; in alternativa, qualora non vi siano irregolarità mestruali, può essere impiegato solamente un anti-androgeno. Lo **spironolattone** (50-100 mg/die) si è mostrato particolarmente efficace nel controllare acne, seborrea e in misura minore l'irsutismo, anche perchè esercita una blanda azione di inibizione della steroidogenesi surrenalica ed ovarica. La **flutamide** (125-250 mg/die) è un altro anti-androgeno periferico, utile nei casi non classici con esclusivo iperandrogenismo somatico. Va però sottolineato che sia lo spironolattone che la flutamide sono off-label e richiedono il rilascio di un consenso informato da parte della paziente.

### **Mineralcorticoidi**

I bambini con il deficit classico di 21-OH con perdita di sale, oltre alla terapia con glucocorticoidi, richiedono un supplemento terapeutico con mineralcorticoidi (solitamente **fludrocortisone** 0.05-0.2 mg/die) e **cloruro di sodio** (NaCl 1-2 g/die o 17-34 mmol/die). Il dosaggio terapeutico del fludrocortisone non è dipendente dal peso corporeo e pertanto non presenta sostanziali differenze fra il bambino e l'adulto. Il sodio contenuto nel latte materno è solitamente insufficiente a compensare l'eventuale perdita di sodio e pertanto è necessaria una terapia con NaCl; i bambini più grandi, invece, non richiedono necessariamente un supplemento di NaCl.

Per **monitorare** l'adeguatezza della terapia bisogna valutare l'attività plasmatica reninica o direttamente la renina dosata con metodica RIA.

### **Trattamento delle ambiguità genitali**

Si preferisce un approccio chirurgico nei primi mesi di vita, poiché l'intervento effettuato in età adolescenziale può avere ripercussioni psicologiche non indifferenti. È necessario un supporto psicoterapeutico; un ruolo può essere svolto anche dalle associazioni di pazienti affetti o loro familiari.

**DIAGNOSI E TERAPIA PRENATALE**

Lo studio genetico prenatale è effettuato in tutte le famiglie affette. **La somministrazione di glucocorticoidi alla madre riduce le ambiguità genitali nelle femmine affette da deficit di 21-OH.** La terapia viene iniziata all'accertamento della gravidanza (5°-6° settimana). Viene utilizzato il **desametasone** perché non viene inattivato dall'11β-idrossisteroide-deidrogenasi placentare. Il dosaggio del farmaco è di 20 µg/Kg di peso corporeo/die (calcolato in base al peso corporeo della mamma prima dell'inizio della gravidanza) frazionato in tre dosi. Alla 10°-12° settimana di gestazione viene effettuata la villocentesi con estrazione del DNA e sequenziamento del gene: se il feto è affetto e di sesso femminile, la madre continua la terapia fino al parto; se il feto è femmina non affetta, o se è maschio, la madre interrompe il trattamento. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i neonati non hanno presentato particolari disturbi alla nascita e le gestanti non hanno presentato particolari problemi, tranne un maggiore incremento di peso rispetto alle pazienti non trattate. Anche se il follow-up di questi soggetti continua nel periodo post-natale, per valutare eventuali effetti secondari della terapia steroidea, al momento è possibile affermare che i benefici del trattamento (riduzione della percentuale di virilizzazione e minore impatto psicologico per il paziente ed i familiari) sono maggiori rispetto ai potenziali rischi.

**Diagnosi e trattamento prenatale**

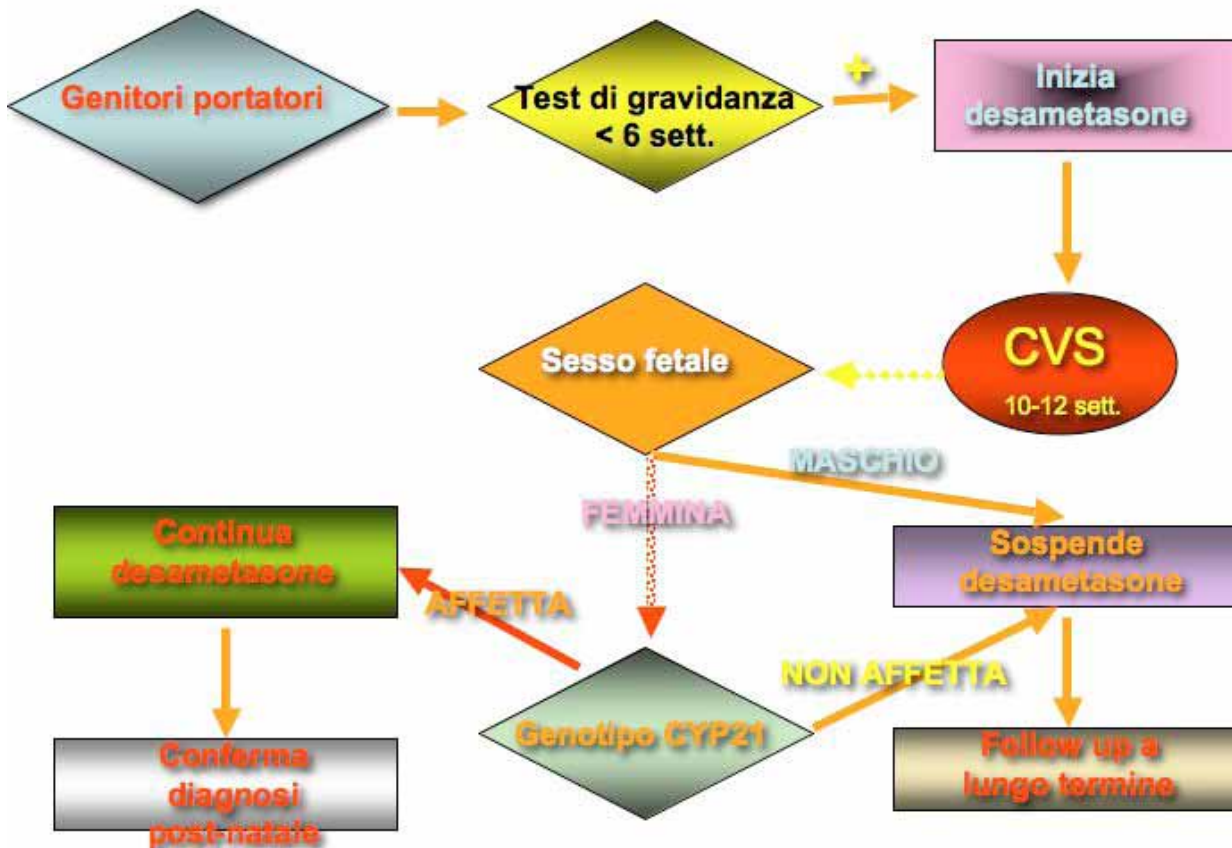


Figura 3: Algoritmo procedurale nel trattamento prenatale della SAG

## BIBLIOGRAFIA

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* [2000, 21: 245-91](#).
2. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 4205-14](#).
3. Gonçalves J, Friaes A, Moura L. Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. *Expert Rev Mol Med* [2007, 30: 1-23](#).
4. Niceta M, Bono M, Fabiano C, Pojero F, Niceta F, Sammarco P, Corsello G, Garofalo P. A large view of CYP21 locus among Sicilians and other Populations: identification of a novel CYP21A2 variant in Sicily. *J Endocrinol Invest* DOI: 10.3275/741 (2010 Dec 15).
5. New MI. Antenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Urol Rep* [2001, 2: 11-8](#).
6. Speiser WP, Azziz R, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 4133-60](#).