

Dalle curve di crescita alla diagnosi di sindrome adrenogenitale

Diego Cimino¹, Valentina Giacchi²

¹ *Pediatra di famiglia, Ragusa*

² *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania*

Indirizzo per corrispondenza: diegocim@tin.it

From the growth charts to the diagnosis of adreno-genital syndrome

Key words: Precocious pubarche, Accelerated growth, Growth charts, Non-classical congenital adrenal hyperplasia

Abstract

Non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC CAH) is an autosomal recessive disease that appears during childhood with hyperandrogenic symptoms (premature pubarche, accelerated growth, advanced bone age, penile enlargement, and hypertrophy of clitoris). The case of a 8-year-old boy that showed abnormal statural growth at the annual health check-up is reported. Pubic hair was present but the parents had never noticed this sign before. The advanced bone age and the detection of 17OHP high levels led to the suspicion of NC CAH. The patient was sent to the Reference Centre where NC CAH was diagnosed and molecular analysis of the CYP21A2 gene was started to identify the genotype of the child and his parents. Although the diagnosis must be made by the Centre, a careful examination and a proper interpretation of growth charts are sufficient to the paediatrician to suspect this disease and measure the 17OHP serum concentration.

RIASSUNTO

La **sindrome adrenogenitale non classica** (SAG NC) è una malattia autosomica recessiva che esordisce nel corso dell'infanzia con sintomi legati all'iperandrogenismo (pubarca precoce, accelerazione della crescita, età ossea avanzata, crescita del pene, ipertrofia del clitoride).

Viene riportato il caso di un bambino di 8 anni che in occasione del bilancio di salute annuale mostrava incremento staturale anomalo associato a peluria pubica, mai notata in precedenza dai genitori. L'età ossea avanzata e la presenza di alti livelli di 17-OH progesterone (17OHP) ci hanno indotto al sospetto di SAG NC. Il paziente è stato inviato al Centro che ha formulato la diagnosi e ha avviato l'analisi molecolare del gene CYP21 del bambino e dei genitori. Anche se la diagnosi compete al Centro di Riferimento, un'attenta visita e un buon utilizzo delle curve di crescita sono sufficienti al pediatra di libera scelta per sospettare la sindrome e richiedere il dosaggio basale di 17OHP.

IL CASO CLINICO

Riccardo (8 anni) è stato condotto presso il nostro ambulatorio pediatrico di libera scelta per il monitoraggio annuale della crescita. L'analisi dei dati antropometrici evidenziava un incremento di 9 cm rispetto all'anno precedente. L'osservazione della curva di crescita staturale (secondo Tanner-Whitehouse) dimostrava che l'altezza di Riccardo, costantemente al 25° percentile (pc) fino all'età di 6 anni, aveva raggiunto il 35° pc a 7 anni e il 60° pc l'anno successivo. Inoltre, il dato dell'altezza (128 cm, 60° pc) non correlava col bersaglio genetico (T) del bambino pari a 166 cm (range 158-174) ed equivalente invece al 10° pc. (*Figura 1*). Il grafico della velocità di accrescimento staturale meglio documentava l'incremento avvenuto negli ultimi 2 anni (*Figura 2*).

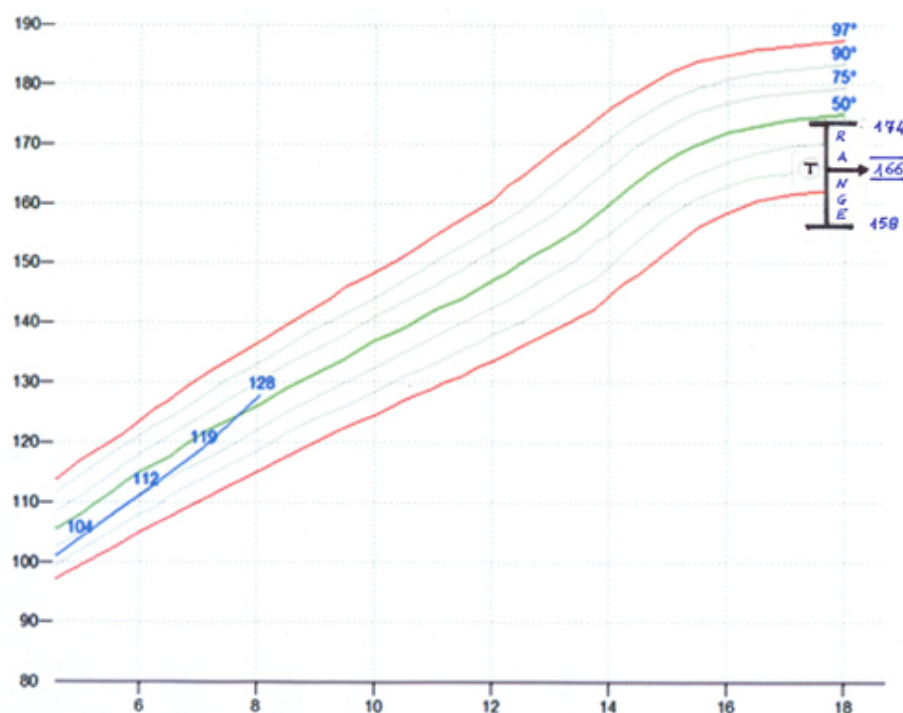


Figura 1. Percentile staturale rispetto al bersaglio genetico

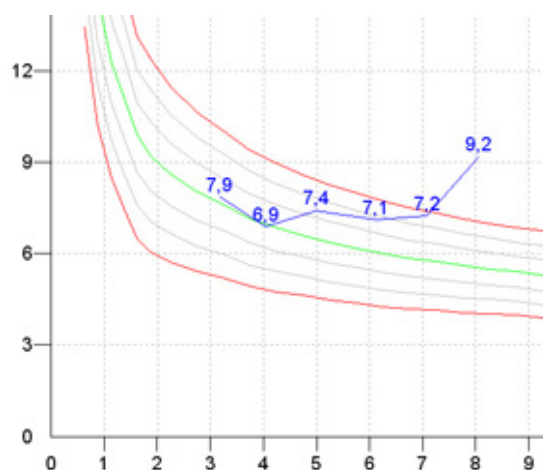


Figura 2. Grafico della velocità di accrescimento staturale

Dall'anamnesi familiare non erano emerse patologie endocrine a carico dei genitori né della sorella di 4 anni. La mamma aveva manifestato i primi segni puberali (bottoncino mammario) all'età di 8,5 anni e il menarca all'età di 10,5. Il padre faceva risalire all'età di 11,5 anni la comparsa della barba. Anche l'anamnesi personale di Riccardo aveva evidenziato un regolare decorso neonatale. La mamma segnalava inoltre un cambiamento nel carattere del figlio (maggiore aggressività) ed escludeva traumi cranici pregressi e assunzione recente di farmaci.

L'ispezione dell'apparato genitale, però, faceva rilevare una fine peluria mai notata in precedenza dai genitori. Riccardo presentava pubarca PH2, volume testicolare 3 cc bilateralmente (stadio G1 Tanner).

Il pene misurava 7,5 cm, 90° pc secondo Schonfeld¹, stadio G3 di Tanner. Nella norma il resto dell'esame obiettivo generale. Pressione arteriosa 98-60 mm Hg (50° pc). Veniva richiesta l'Rx di mano e polso sinistro per valutazione dell'età ossea (Figura 3).



Figura 3. Radiografia di mano e polso sinistro. Età ossea di quasi 13 anni sec. Greulich e Pyle (+5 anni rispetto all'età cronologica).

Risultavano nella norma fT3 (6 pmol/l, range 3,5-10), fT4 (16 pmol/l, range 10-28), TSH (3 mUI/l, range 0,7-6,4), FSH (1,14 U/l, range 0,26-3), LH 0,2 U/l (range 0,02-0,3) e testosterone plasmatico 0,21 pg/ml (range 0,15-6). Aumentato il DHEAS 94,9 microgr/dl (range 13-83). Molto elevato il 17OHP basale: 21 nmol/l (range 0,09-2,73), che, ripetuto nei giorni successivi, presentava un valore di 29 nmol/l.

Il bambino veniva pertanto inviato al Centro Specialistico di riferimento col sospetto di sindrome adrenogenitale non classica (SAG NC).

Risultavano alti 17OHP basale, 29 nmol/l (range 0,09-2,73), DHEAS 96 microgr/dl (range 13-83) e ACTH 80,9 ng/dl (range 8-79), nella norma aldosterone 30 ng/dl (range 3-35), elettroliti (Na 140 nmol/l, K 5nmol/l, Cl 100 nmol/l), cortisolo 8 microgr/dl (range 5-23) e testosterone 0,20 pg/ml (0,15-6).

Il test al GnRH dimostrava attivazione iniziale e parziale di LH e FSH (LH 0,1 mUI/ml al minuto 0; LH 3,2 mUI/ml dopo 4 ore; FSH 1mUI/ml al minuto 0; FSH 10,4 mUI/ml dopo 4 ore).

Il Centro ha confermato la diagnosi sulla base del valore di 17OHP (non è stato ritenuto necessario eseguire il test all'ACTH visti i valori basali di 17OHP), e ha disposto l'analisi molecolare del gene CYP21 di Riccardo, dei genitori e della sorella. È stata prescritta terapia con idrocortisone 5 mg, 2 volte al giorno (9,34 mg/mq/die) fino al controllo successivo.

DISCUSSIONE

La sindrome adrenogenitale è causata nel 90% dei casi dal deficit dell'enzima 21 idrossilasi.

La sua carenza determina ridotta produzione di cortisolo con conseguente aumento dell'ACTH, insufficiente produzione di aldosterone in alcuni casi, aumentata produzione di androgeni surrenalici che comportano virilizzazione nelle femmine e pseudopubertà precoce in entrambi i sessi.

Si distinguono quattro forme di SAG: a) la forma classica con perdita di Sali; b) la forma classica virilizzante semplice; c) la forma non classica a esordio tardivo; d) la forma non classica asintomatica (criptica).

Mentre le prime due esordiscono con un quadro di virilizzazione neonatale, la SAG NC si presenta più tardivamente, in genere dopo i 5 anni, con sintomatologia più sfumata che in alcuni casi può anche essere assente (forma criptica).

La prevalenza della forma classica in Italia è di circa 1:10000², quella della forma NC è di circa 1:300 con una prevalenza di carrier nella popolazione generale di 1:10³.

Il gene che codifica per la 21 idrossilasi (CYP21A2) si trova sul cromosoma 6p21.3.

Sono note più di 100 mutazioni a carico del gene ma quelle più comuni nella SAG NC sono: V281L, V453S, P30L e comportano un'attività enzimatica residua che va dal 30% al 70%.

La maggior parte dei pazienti sono eterozigoti composti, portatori cioè di mutazioni differenti su ciascun allele; in genere si tratta di due mutazioni "mild" cioè lievi, in alcuni casi di una mutazione mild e di una severa o, raramente, di 2 severe; pure frequenti i casi di mutazioni "mild" (lievi) in omozigosi, soprattutto in Sicilia. Il quadro clinico risultante è quello determinato dalla mutazione più lieve^{4,5}.

Nell'infanzia, i sintomi iniziali comprendono pubarca precoce, accelerazione della velocità di crescita, età ossea avanzata, crescita del pene e ipertrofia del clitoride come conseguenza di lieve iperandrogenismo. Nelle donne adulte affette frequenti irsutismo (60%), oligomenorrea (54%) e acne (33%)⁶.

La *Figura 4* riassume le possibili caratteristiche fenotipiche nei vari tipi di SAG in relazione all'età di presentazione⁶.

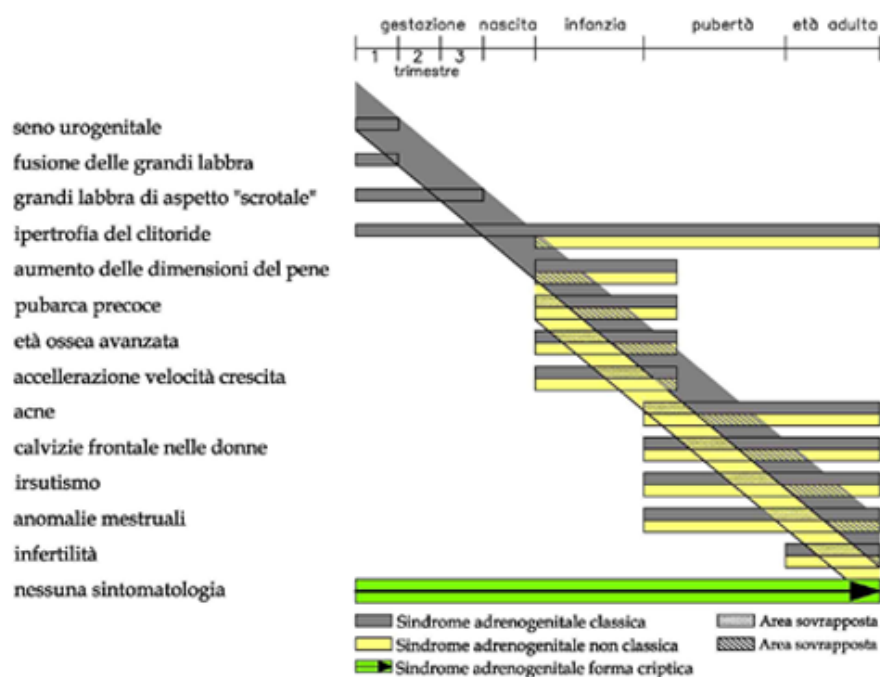


Figura 4. Spettro clinico della SAG classica e non classica (da voce bibliografica 6, modificato).

La diagnosi viene fatta sul riscontro di alti valori plasmatici di 17OHP, range nel maschio: 3-90 ng/dl (0,1-2,7 nmol/l), nella femmina: 5-115 ng/dl (0,15-3,45 nmol/l)⁷.

Nelle forme non classiche vi è inoltre un aumento diagnostico dei livelli del 17OHP un'ora dopo bolo endovenoso di ACTH

0,25 mg.

I risultati ottenuti possono essere tracciati in un nomogramma, che riflette i diversi gradi di compromissione ormonale nelle varie forme di SAG (Figura 5)^{8,9}.

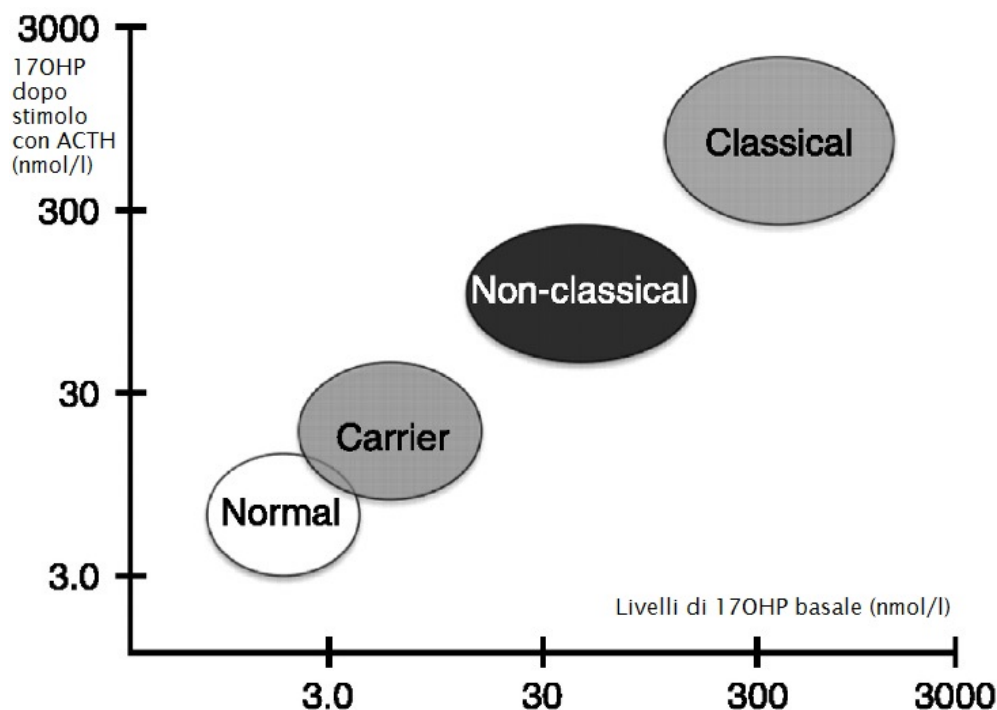


Figura 5. Nomogramma di New (da voce bibliografica 9, modificato).

La consultazione del nomogramma può risultare molto utile quando i valori basali di 17OHP cadono nelle aree sovrapposte (popolazione normale-eterozigoti) oppure nella zona di confine eterozigoti-SAG NC.

Importante ai fini diagnostici anche lo studio molecolare del CYP21A2 che può dimostrare i diversi tipi di mutazione e ci permette di correlare il genotipo col fenotipo.

Il trattamento della SAG NC si basa sulla somministrazione di idrocortisone orale alla dose di 8-15 mg/mq/die, 3 volte al giorno⁴ e provoca in genere un rallentamento della crescita e della maturazione ossea⁷. La terapia è indicata nei casi in cui è presente un'età ossea avanzata di almeno 2 anni¹⁰. Nei bambini che presentano un'età ossea superiore a 12 anni, la terapia può, però, provocare una pubertà precoce vera trattabile con analoghi dell'LHRH⁷.

Il follow-up si basa soprattutto sul monitoraggio semestrale della crescita e degli ormoni (17OHP, DHEAS, androstenedione, testosterone), l'età ossea può invece essere valutata annualmente⁴.

Rileggendo il caso, la prima diagnosi presa in considerazione è stata quella di SAG non classica¹¹. La **diagnosi differenziale** è stata posta nei confronti di altre forme di pubertà precoce, centrale o periferica.

1. Pubertà precoce idiopatica (PPI): responsabile del 60% dei casi di pubertà precoce nel maschio¹², presenta una incidenza di 5 casi per 10000 maschi per anno¹³.

Riccardo tuttavia presentava volume testicolare 3 cc e normali valori di LH basale e testosterone.

In caso di PPI avremmo notato gonadi in genere > 4 cc e valori più alti di testosterone^{10,14}.

Il dosaggio di FSH e LH dopo test al GnRh, utile per distinguere una pubertà centrale da una periferica, mostra nella PPI una risposta rapida di LH predominante su FSH nelle fasi iniziali della pubertà precoce¹⁴.

2. Pubertà precoce centrale dovuta a lesioni organiche: fra le cause non tumorali idrocefalo, infezioni e traumi recenti a carico del SNC, assenti all'anamnesi. Fra i tumori gli amartomi ipotalamici e i tumori della regione pineale. Gli amartomi esordiscono in genere entro i 3 anni¹⁴; contengono neuroni ectopici che producono GnRH⁷. I pinealomi possono dare sintomi compressivi (idrocefalo, sindrome di Parinaud, diabete insipido, pubertà precoce) e spesso producono hCG. Per la diagnosi sono necessari TAC e RMN^{7,15}.

3. Tumori testicolari a carico delle cellule di Leydig: in genere unilaterali e palpabili, si associano ad alti livelli di testosterone⁷ e gonadotropine basse.

4. Carcinomi del surrene: presentano valori molto elevati di DHEA, DHEAS (>700 microgr/dl)¹⁴, androstenedione e testosterone; nei casi dubbi il test di soppressione con desametasone può essere necessario¹⁰.

5. Tumori secernenti hCG (epatoblastoma e tumori a cellule germinali).

Il primo è suggerito dalla presenza di massa ai quadranti addominali superiori, presenta spesso alti livelli plasmatici di

HCG, alfafetoproteina (AFP) e testosterone; i secondi (coriocarcinomi, germinomi, tumori del seno endodermico, teratomi, teratocarcinomi, carcinomi embrionali) possono localizzarsi non solo a livello gonadico, ma anche nel mediastino, nella regione sacrococcigea, nel retroperitoneo e nel SNC. L'AFP è aumentata nel 90% dei casi di tumori del seno endodermico e nel 70% di carcinomi embrionali, l'hCG nel 70 % di tumori a cellule germinali e quasi sempre nei coriocarcinomi¹⁶.

Date le caratteristiche del nostro caso (esordio non tumultuoso, esame obiettivo normale, assenza di sintomi neurologici, DHEAS fuori range ma di poco, testosterone nella norma, 17OHP alto), la ricerca dei markers tumorali (AFP e HCG), la RMN cerebrale, l'ecografia di testicoli e surreni non sono stati compresi fra gli esami di 1° livello da fare subito.

6. Testotossicosi, pubertà precoce maschile familiare indipendente dalle gonadotropine (prevalenza 1-9: 1000000 secondo Orphanet), compare entro i 2-3 anni, associata a testosterone molto alto e LH basso⁷.

7. Ipotiroidismo non trattato; nel nostro caso risultavano normali i valori di fT3, fT4 e TSH.

8. Forme iatrogene (per es. steroidi anabolizzanti), ma al riguardo l'anamnesi era dirimente.

Un importante aspetto da discutere riguarda la **diagnosi**: il Centro non ha effettuato il dosaggio del 17OHP dopo stimolo. Il valore basale di 17OHP basale (29 nmol/l) rientrava, anche se di poco, nel range della forma non classica (vedi nomogramma); va tuttavia sottolineato che, mentre in passato si riteneva che gli eterozigoti non presentassero sintomi di iperandrogenismo¹⁷, lavori recenti, invece, dimostrano questa associazione soprattutto nei portatori di mutazione mild¹⁸.

Una considerazione finale sulla **terapia con idrocortisone**: la posologia prescritta è stata di 5 mg, 2 volte al giorno (9,34 mg/mq/die); nella maggior parte dei protocolli la quantità giornaliera viene suddivisa in 3 dosi⁴; alcuni autori prevedono, però, la stessa quantità ripartita in 2-3 somministrazioni al giorno¹⁹⁻²¹.

Sempre in tema di terapia va infine ricordato un recente lavoro che includeva pazienti affetti da SAG con età ossea inferiore a 14 anni; lo studio ha dimostrato un aumento nell'altezza finale dei bambini che ricevevano terapia con Gh + GnRH analoghi rispetto a quelli che eseguivano solo la terapia standard con idrocortisone²². Riccardo, tuttavia, non è stato indirizzato al trattamento con Gh e analoghi del GnRh dato che, al momento, non ha ancora iniziato la pubertà (volume testicolare < 4 cc).

CONCLUSIONI

Ogni pediatra di libera scelta che segue 800 bambini dovrebbe intercettare fra i suoi assistiti 2-3 casi di SAG non classica, data la prevalenza della malattia nella popolazione generale. È possibile sospettare la sindrome anche con pochi mezzi a disposizione.

Il caso insegna infatti come l'attenta interpretazione anche della sola curva di crescita, insieme all'esame obiettivo, possa essere la prima spia di una patologia sottostante meritevole di essere curata fin dalla fase precoce.

BIBLIOGRAFIA

- Schonfeld WA. Primary and secondary sexual characteristics: study of their development in males from birth through maturity, with biometric study of penis and testes. *Arch Ped Adolesc Med* 1943;65:535-49.
- Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1983;58:803-6.
- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genetics* 1985;37:650-67.
- Balsamo A, Cicognani A. Sindrome adreno-genitale congenita da deficit di 21-idrossilasi. *Medico e Bambino* 2005;24:293-301.
- Wasniewska M, DiPasquale G, Rulli I, et al. In Sicilian ethnic group non-classical congenital adrenal hyperplasia is frequently associated with a very mild genotype. *J Endocrinol Invest* 2007;30:181-5.
- New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205-14.
- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, testo XV edizione, edizione italiana. 1997, pagine 1566-1571; 1675-1678; 1582.
- New M, Wilson R,. Steroid disorders in children: congenital hyperplasia and apparent mineralcorticoid excess. *PNAS* 1999; 6:12790-7.
- Dennedy MC, Smith D, O'Shea D, McKenna TJ. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Eur J Endocrinol* 2010;162:213-20.
- Pocecco M, Panizon F. Nuovi protocolli diagnostico-terapeutici in pediatria. Manca casa editrice. Seconda edizione, 1998; pagine 209-19.
- Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2835-40.
- Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
- Dorizzi ML. Endocrinologia pediatrica e laboratorio. *RIMeL/ IJLaM* 2007;3:28-44.
- Cianfarani S. La pubertà precoce. *Medico e Bambino* 2004;23:485-91.
- Fenichel GM. Diagnostica neuropediatrica. McGraw-Hill Companies. 1°edizione Italiana, 1990:100-1.
- Mazzeo F, Forestieri P. Trattato di Chirurgia oncologica. Piccin 2003; vol III.
- Knochenhauer ES, Cortet-Rudelli C, Cunningham RD, Conway-Myers BA, Dewailly D, Azziz R. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:479.
- Admoni O, Israel S, Lavi I, Gur M, Tenenbaum -Rakover Y. Hyperandrogenism in carriers of CYP21 mutations: the role of genotype. *Clin Endocrinol* 2006;64:645-51.
- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:699-718.
- Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia, decima edizione. McGraw-Hill Companies. Prima edizione italiana, pag. 1587.
- New Maria I. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annu Rev Med* 1998;49:322.
- Lin-su K, Vogiatzi MG, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3318-25.