

Progetti innovativi per le malattie rare

Iperplasia surrenalica congenita: Clinica e genetica nei soggetti eterozigoti

Giulia Bertolucci¹, Nina Tyutyusheva¹, Fulvia Baldinotti², Maria Rita Sessa³, Benedetta Toschi⁴, Maria Adelaide Caligo², Diego Peroni¹, Silvano Bertelloni¹

¹Endocrinologia Pediatrica – U.O. Pediatria Universitaria- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

²SOD Genetica Molecolare- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

³SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

⁴Servizio di Genetica Medica- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Abstract

L'iperplasia surrenalica congenita (ISC) comprende un gruppo di patologie, autosomiche recessive, accomunate da difetti enzimatici nella sintesi del cortisolo. Quasi il 90% dei casi di ISC è causato dal deficit di 21-idrossilasi, che si può presentare come forma classica (virilizzante semplice o con perdita di sali) o forma non classica. Questa patologia è dovuta a varianti nel gene CYP21A2 (locus 6p21.3), che comportano vari gradi residui di attività dell'enzima 21-idrossilasi. La ridotta attività enzimatica determina una carenza di cortisolo e quindi una stimolazione dell'asse ipofisi-surrene con aumentata secrezione di ACTH e accumulo di precursori che vengono indirizzati verso la biosintesi degli androgeni nella corteccia surrenalica. Le forme classiche sono usualmente diagnosticate alla nascita o nei primi mesi di vita. Le manifestazioni cliniche della ISC non classica sono più subdole e ad esordio più tardivo; nelle bambine principalmente sono quelle legate all'eccesso di androgeni, come pubarca precoce, clitoridomegalia isolata, irsutismo, anomalie mestruali e infertilità. La clinica degli eterozigoti è poco caratterizzata, anche se sono descritti soggetti con segni clinici da eccesso di androgeni fin dai primi anni di vita.

Nell'AOUP, una collaborazione multidisciplinare sta cercando di meglio caratterizzare le caratteristiche fenotipiche, endocrine e molecolari di bambini con ISC. Oltre alle forme in omozigosi ed eterozigosi composta, si stanno valutando anche minori con mutazioni in eterozigosi per meglio definirne l'impatto sulla salute. Ad oggi sono stati identificati 23 pazienti sintomatici con eterozigosi nel gene CYP21A2 (anni 2008-2021: rapporto maschi-femmine 1:8, età media alla presentazione clinica $9,3 \pm 3,8$ anni). La mutazione più frequente è risultata l'eterozigosi c.844G>T, p.(Val282Leu) dell'esone 7 del gene CYP21A2. Dal punto di vista fenotipico, il 40% dei pazienti ha mostrato irsutismo e il 50% pubarca precoce. La statura finale è risultata inferiore alla media, ma in linea con il bersaglio genetico; a questo proposito si deve considerare che uno dei due genitori risulta portatore della stessa variante. Dal punto di vista endocrinologico, i valori basali e dopo stimolo con ACTH del 17-idrossiprogesterone non sono risultati adeguati a individuare correttamente i soggetti con eterozigosi del CYP21A2 rispetto a soggetti con pubarca prematuro semplice. Una corretta individuazione dei minori sintomatici con eterozigosi di CYP21A2 permette una migliore comprensione della causa delle loro manifestazioni cliniche e la possibilità di fornire un adeguato counselling per il futuro riproduttivo nei riguardi di una patologia ad alto impatto sulla qualità della vita.