

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA DIMED

TESI DI LAUREA
SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO
E SINDROME ADRENOGENITALE
LATE ONSET A CONFRONTO

Relatore: Prof.ssa Carla Scaroni

Correlatore: Dott.ssa Chiara Sabbadin

Laureanda: Giulia Benacchio

Anno Accademico 2021/2022

Sommario

Riassunto	6
Background/premessa	6
Obiettivi	6
Materiali e metodi.....	6
Risultati.....	6
Conclusioni.....	6
Abstract	6
Background	6
Objective	7
Materials and Methods	7
Results	7
Conclusions	7
Parole chiave.....	7
Punti Chiave	8
Introduzione	8
Iperandrogenismo	8
PCOS.....	9
Iperplasia surrenale congenita	10
Differenze epidemiologiche tra PCOS e NC-CAH.....	16
Genetica.....	18
Gene CYP21A2.....	18
Prevalenza delle varie mutazioni	20
Relazione genotipo-fenotipo	20
Diagnosi e Consulenza genetica	21
Approfondimento di genetica di NC-CAH.....	21
3 possibili difetti enzimatici causa di NC-CAH.....	22
Cause di PCOS.....	22
Fisiopatologia	23
Fisiopatologia PCOS.....	23
Fisiopatologia NC-CAH	24
Presentazione Clinica.....	27
Infanzia	27
Adolescenza ed età adulta	28

Elementi comuni	30
Iperandrogenismo	30
Morfologia policistica	31
Disordini ovulatori e fertilità	32
Complicazioni in gravidanza	32
PCOS	32
NC-CAH.....	32
Parametri metabolici.....	33
Obesità.....	33
Insulinoresistenza	33
PCOS	34
NC-CAH.....	35
Dislipidemia	35
Rischio cardiovascolare.....	35
Parametri ormonali e biochimici	36
Rapporto LH/FSH	36
Livelli di testosterone	37
Livelli di DHEAS	37
Livelli di 17-OHP	37
Tratti distintivi.....	38
Diagnosi	39
premessa.....	39
Anamnesi	40
Esame obiettivo.....	41
Esami di laboratorio.....	41
Valori basali di 17-OHP.....	41
Valori di 17-OHP dopo stimolazione con ACTH sintetico.....	43
Profilo steroideo.....	44
Test genetico di CYP21A2 di conferma	45
Riproduzione	45
subfertilità	45
Aborto spontaneo	46
Aspetti psicologici, sessuali e sociali in PCOS e NC-CAH	47
Ansia e disagio sociale	47
Comportamento aggressivo per iperandrogenismo e mascolinizzazione.....	47
Sessualità.....	48

Disfunzione sessuale	48
omosessualità e bisessualità maggiormente presenti in NC-CAH	48
Le diverse strategie terapeutiche di PCOA e NC-CAH.....	49
Contraccettivi orali	49
Antiandrogeni	49
Glucocorticoidi.....	50
Trattamenti specifici	50
PCOS	50
NC-CAH.....	51
Trattamenti aggiuntivi	52
Trattamento durante la gravidanza	52
Conclusioni	52
Fonti – bibliografia.....	55

Riassunto

Background/premessa

L'eccesso di androgeni colpisce circa il 10% delle donne in età fertile ed è causato, nella maggioranza dei casi, da PCOS e da NC-CAH, che condividono le stesse manifestazioni cliniche, seppur con delle differenze in termini di frequenza e gravità.

Obiettivi

L'obiettivo di questo lavoro è confrontare PCOS con NC-CAH (o LO-CAH), allo scopo di evidenziare gli elementi comuni e le caratteristiche distintive.

Materiali e metodi

Materiali: articoli scientifici pubblicati sul Portale PubMed

Metodi: Ricerca bibliografica

Risultati

Confronto inerente a epidemiologia, eziologia, clinica, diagnosi, trattamento, complicanze e considerazioni di tipo sociali, sessuali e psicologiche.

Conclusioni

PCOS e la NC-CAH presentano differenze nella prevalenza e nella fisiopatologia. Dato che questi disturbi presentano significative somiglianze cliniche e ormonali, la misurazione del 17-OHP, preferibilmente al basale come metodo di screening, dovrebbe essere incorporata nella valutazione di tutte le pazienti iperandrogeniche.

Abstract

Background

Androgen excess affects about 10% of young women and is caused, in most cases, by PCOS and NC-CAH, which share the same clinical manifestations, with differences in frequency and severity.

Objective

The aim of this work is to compare PCOS with NC-CAH in order to highlight common elements and distinguishing features.

Materials and Methods

Materials: scientific articles published on the PubMed portal

Methods: Bibliographic search

Results

Comparison of epidemiology, aetiology, clinic, diagnosis, treatment, complications and social, sexual and psychological considerations.

Conclusions

PCOS and NC-CAH present differences in prevalence and pathophysiology.

As these disorders have significant clinical and hormonal similarities, measurement of 17-OHP, preferably at baseline as a screening method, should be incorporated into the evaluation of all hyperandrogenic patients.

Parole chiave

iperplasia surrenale congenita non classica, iperplasia surrenalica congenita ad insorgenza tardiva, NC-CAH, iperplasia surrenalica congenita (CAH), sindrome dell'ovaio policistico, PCOS, 17-idrossiprogesterone, 17-OHP, 17OH-progesterone, livelli basali di 17OH-progesterone, deficit di 21-idrossilasi, 21-OHD, deficit di 21-OH ad insorgenza tardiva, profilo degli steroidi, idrossicortisone, surrene, corteccia surrenale, funzione sessuale, ACTH, test 1-24ACTH, screening diagnostico, CYP21A2, HLA-B14, V281L, genotipizzazione, androgeni, iperandrogenismo, androstenedione, eccesso di androgeni, indice di androgeni liberi (FAI), disturbi da eccesso di androgeni (DAE), pubarca precoce, oligomenorrea, gravidanza, aborto spontaneo, insulino-resistenza, lipidi, aterosclerosi, rischio cardiovascolare, irsutismo, alopecia, infertilità, orientamento sessuale, acne, disfunzione ovulatoria, virilizzazione.

Punti Chiave

Dal punto di vista epidemiologico, PCOS e NC-CAH sono patologie comuni, ma PCOS è più frequente.

Condividono segni e sintomi di iperandrogenismo, quali irsutismo, acne, alopecia, clitoromegalia, disturbi mestruali, subfertilità e infertilità, ovaie con morfologia policistica, insulino-resistenza, obesità centrale, aumentato rischio cardiovascolare, aumentato rischio diabete tipo II, pubertà precoce e, nei casi più gravi, insufficienza surrenalica.

Grazie ai livelli di 17-OH-Progesterone, basali e dopo stimolazione con ACTH, è possibile fare diagnosi differenziale tra PCOS e NC-CAH.

Per quanto riguarda la terapia, vi è una parte comune, costituita da glucocorticoidi, antiandrogeni, anticoncezionali orali e induzione della ovulazione per risolvere il problema dell'infertilità, e una parte più specifica per ciascuna patologia.

I biomarcatori steroidei di origine principalmente surrenalica, come l'11-idrossi-androstenedione e il suo metabolita bioattivo a valle 11-chetosterone, possono offrire indicazioni sul controllo della malattia e sulla gestione della CAH non classica.

Introduzione

Iperandrogenismo

L'iperandrogenismo è una sindrome clinicamente eterogenea determinata da un eccesso di androgeni circolanti o da una ipersensibilità tissutale.

L'eccesso di androgeni affligge il 7-10% della popolazione generale femminile in età fertile (8, 9, 10, 11).

Le cause più frequenti di iperandrogenismo sono la sindrome dell'ovaio policistico PCOS (70-80%) e l'iperplasia surrenalica congenita a insorgenza tardiva NC-CAH o LO-CAH (5-10%), mentre sono più rare le forme idiopatiche IH (5-7%), la sindrome iperandrogenica insulino-resistente dell'acanthosis nigricans HAIRAN (4%) e i tumori ovarici o surrenalici secernenti androgeni ASN (0,2%) (4, 12, 18).

Le manifestazioni cliniche dell'iperandrogenismo comprendono irsutismo, acne e/o seborrea, alopecia androgenica, irregolarità mestruali, disfunzione ovulatoria e infertilità e, in casi estremi, virilizzazione e mascolinizzazione.

L'iperandrogenismo influisce negativamente sulla qualità della vita e sulla sfera sessuale e può condizionare il profilo metabolico e cardiovascolare.

I parametri biochimici più spesso considerati nel sospetto di iperandrogenismo sono i livelli di testosterone totale (TT) e la valutazione del testosterone libero (FT). Tuttavia, l'aumento dei livelli di androstenedione e di altri precursori degli androgeni può anche essere l'unico riscontro in molti pazienti. Di conseguenza, si ritiene che la misurazione del FT mediante dialisi all'equilibrio o il testosterone libero calcolato (cFT) o l'indice di androgeni liberi (FAI), siano i metodi più sensibili per la valutazione dell'iperandrogenismo nelle donne affette (9).

La valutazione clinica e biochimica appropriata dell'iperandrogenismo nelle donne aiuta a impostare e personalizzare il miglior trattamento.

PCOS

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una patologia multifattoriale, ereditata come tratto genetico complesso, e influenzata da fattori ambientali, che insorge generalmente a partire dalla pubertà (1, 14, 20).

Interessa il 5-10% della popolazione generale in età fertile, è il disturbo endocrinologico più comune nelle donne in premenopausa ed è la più comune causa di iperandrogenismo, arrivando al 70-80% dei casi.

Comporta disfunzione mestruale e ovulatoria, morfologia policistica delle ovaie all'ecografia, iperandrogenismo clinico e biochimico. Inoltre, è associata ad un aumento del rischio di insulino-resistenza (IR), iperinsulinemia, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, malattie cardiovascolari e carcinoma endometriale (7).

L'eziologia della PCOS è sconosciuta, tuttavia sono stati ipotizzati diversi meccanismi fisiopatologici, tra cui quelli gonadotropico, steroidogenico e le anomalie dell'azione dell'insulina.

La clinica della PCOS è molto eterogenea e prevalentemente caratterizzata da disturbi mestruali (oligo-amenorrea e a volte infertilità), diverse manifestazioni di iperandrogenismo (irsutismo, acne, alopecia) e alterazioni metaboliche (obesità, insulino-resistenza, sindrome metabolica).

La diagnosi di PCOS si effettua utilizzando i criteri del simposio della European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (1 maggio 2003, Rotterdam, Paesi Bassi). In particolare, si fa diagnosi in presenza di due condizioni tra le seguenti:

oligovulazione e/o anovulazione (OA), segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo e/o irsutismo (punteggio Ferriman-Gallwey modificato, diverso in base all'etnia), morfologia policistica delle ovaie (PCOM) all'ecografia. È fondamentale escludere altri disturbi che potrebbero simulare una PCOS, in particolare iperprolattinemia, disturbi della funzione tiroidea, iperplasia surrenalica non classica (NC-CAH), e nelle forme più gravi anche sindrome di Cushing, acromegalia e tumori secernenti androgeni (8, 9).

In caso di una paziente in età fertile e amenorroica, si andranno a valutare le gonadotropine per escludere la menopausa precoce, si dosano la prolattina e il TSH per escludere le patologie interferenti iperprolattinemia e ipo- o ipertiroidismo e, in caso di iperandrogenismo clinico, si andranno a dosare il testosterone e il 17OHP. È ancora dibattuta l'utilità della misurazione dell'ormone antimulleriano (AMH). Pigny et al. hanno dimostrato che le donne con PCOS hanno livelli di AMH da 2 a 3 volte superiori rispetto alle donne sane. Ciò è dovuto all'aumento del numero di follicoli nelle pazienti con PCOS e all'aumento della produzione di AMH per follicolo (18).

Iperplasia surrenale congenita

L'iperplasia surrenale congenita (CAH) comprende una famiglia di disordini autosomici recessivi caratterizzati da un'alterazione da lieve a severa della sintesi di cortisolo, dovuta a un deficit degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi.

L'iperplasia surrenale congenita non classica NC-CAH è una malattia ereditaria monogenica comune, con un'incidenza elevata da 1:500 a 1:100, e bassa correlazione genotipo-fenotipo; di conseguenza, la diagnosi è spesso tardiva o non viene mai effettuata. La forma dovuta al deficit dell'enzima 21-idrossilasi è relativamente comune (NC-CAH da 21OHD), con una prevalenza compresa tra 1:1000 e 1:2000 individui e una frequenza che varia a seconda dell'etnia (2).

I fenotipi clinici della CAH presentano un ampio range di gravità e comprendono una forma grave classificata come CAH classica e una forma lieve classificata come non classica o ad esordio tardivo (NC-CAH). È quindi consigliabile considerare la CAH come un continuum di fenotipi, da grave a lieve o asintomatico (2).

Nel 90% dei casi, vi è un difetto nella sintesi della 21-idrossilasi derivante da una mutazione del gene *CYP21A2*. Il deficit enzimatico determina una grave carenza di cortisolo e aldosterone e un aumento del livello di androgeni. Esistono tre forme

principali della malattia, a seconda del grado di carenza enzimatica: le forme classiche - salina (SW CAH) e virilizzante semplice (SV CAH) – diagnosticate alla nascita, e la forma non classica (NC-CAH), diagnosticata in età adulta (5).

La NC-CAH è meno grave della C-CAH, non presenta ambiguità genitale, non è immediatamente pericolosa per la vita e si presenta più tardi; può rimanere asintomatica oppure venire erroneamente diagnosticata come una malattia diversa, spesso PCOS.

I pazienti con NC-CAH non presentano deficit di cortisolo e sintomi di eccesso di androgeni alla nascita, che in genere si manifestano più tardi nell'infanzia o nella prima età adulta.

I pazienti presentano una normale produzione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi, a causa di un aumento compensatorio della secrezione di ACTH. L'aumento della stimolazione di ACTH in combinazione con il difetto della 21-idrossilasi, conduce alla produzione eccessiva di androgeni surrenalici. I pazienti presentano manifestazioni cliniche come pubarca precoce, irsutismo, acne, mestruazioni irregolari, infertilità e aborti spontanei (1, 2).

La NC-CAH è molto più comune rispetto alla C-CAH, verificandosi in circa 1 su 1.000-2000 caucasici e più frequentemente in alcuni gruppi etnici, come gli ebrei Ashkenazi (1:27), gli ispanici (1:53), gli jugoslavi (1:62) e gli italiani (1:300). Tuttavia, mancano dati sulla prevalenza della NC-CAH basati su diversi metodi di stima (indagine casistica, screening ormonale e test molecolari).

La NC-CAH è considerata il più comune disordine endocrino autosomico recessivo con una frequenza di portatori compresa tra 1:25 e 1:10. In particolare, si ritiene che circa l'1% della popolazione sia portatore dell'allele per la NC-CAH.

I dati relativi alla prevalenza di NC-CAH tra le donne iperandrogeniche sono limitati e oscillano negli articoli pubblicati tra l'1 e il 10%. La prevalenza di LO CAH varia a seconda della popolazione studiata. Ad esempio, Cobin *et al.* e Benjamin *et al.* hanno riportato una frequenza di deficit di 21-OH nelle donne precedentemente diagnosticate come PCOS rispettivamente dell'1% e del 19%. Azziz *et al.* hanno riscontrato una prevalenza di carenza di 11 OH pari allo 0,8% nell'iperandrogenismo, ma Şahin *et al.* ne hanno riscontrato una prevalenza fino a 8,4% tra 83 donne con PCOS in Turchia (2, 6, 10, 13, 14, 15, 16).

La CAH è un gruppo di difetti genetici autosomici recessivi nella sintesi del cortisolo. L'alterato feedback negativo del cortisolo all'ipotalamo e all'ipofisi induce l'aumento del rilascio di CRH e ACTH. L'ACTH sovrastimola la steroidogenesi surrenalica, con conseguente accumulo di steroidi al di sopra del blocco enzimatico; se sostenuto, l'aumento dell'ACTH promuove l'ingrossamento della ghiandola surrenale (da cui il termine CAH).

Il tipo di mutazioni in uno o più geni che codificano enzimi essenziali per la sintesi del cortisolo determina il tipo di disturbo e la gravità della malattia. In generale, i difetti enzimatici completi o quasi completi provocano un'insufficienza surrenalica evidente e sono convenzionalmente definiti CAH "classica".

Nelle forme più lievi della malattia, definite anche CAH "a esordio tardivo"(LO-CAH) o "non classica" (NC-CAH), i difetti enzimatici parziali sono superati dall'aumento dell'ACTH, e questi pazienti hanno una produzione compensata di cortisolo e aldosterone (2, 4, 6, 9, 5, 14).

I difetti del gene che codifica la 21-idrossilasi (*CYP21A2*) sono responsabili di oltre il 95% di tutti i casi di CAH e colpisce dallo 0,1% al 6% della popolazione generale mondiale a seconda dell'etnia e dello stato androgenico. In particolare, il deficit di 21-idrossilasi (21OHD), con conseguente alterata o assente conversione del 17-idrossiprogesterone (17 OHP) in 11-deossi-cortisolo e del progesterone in deossicorticosterone, provoca il blocco della conversione degli steroidi, che determina un'aumentata produzione di precursori degli androgeni, sotto stimolazione di CRH-ACTH, che porta a un iperandrogenismo biochimico e ad elevati livelli di 17-OHP.

Infatti, la ridotta attività enzimatica porta a una lieve carenza di cortisolo e, di conseguenza, a un'aumentata stimolazione della corteccia surrenale da parte dell'ACTH, con accumulo di precursori del cortisolo che vengono dirottati verso la biosintesi degli androgeni.

Le altre forme più rare di NC-CAH sono dovute a deficit di 3 β -idrossisteroide deidrogenasi (3-HSD) o di 11 β -idrossilasi (11-OH, codificata da gene *CYP11B1*) (1, 2)

Nella CAH, le carenze di 21-idrossilasi e 11-idrossilasi si verificano a causa di mutazioni in omozigosi o eterozigosi doppia che colpiscono entrambi gli alleli del *CYP21* o del *CYP11B1*, rispettivamente (6, 8, 10, 21)

Per quanto riguarda il genotipo della NC-CAH da 21OHD, la mutazione più comune è V281L (esone 7, codone 281), ed è presente nel 59,0% dei pazienti, seguita dalle mutazioni di P453S e P30L riportate nel 23,1% e nel 10,3%, e infine, per frequenza, sono riscontrabili le mutazioni di P105L e R339H (2, 3, 16).

La NC-CAH è associata al complesso maggiore di istocompatibilità (aplotipo HLA-B14/-DR1) (15, 16).

In particolare, la mutazione V281L è stata riscontrata in associazione con l'aplotipo HLA-B14, DR1, che rappresenta circa il 75-80% degli ebrei Ashkenazi (europei e americani) con NC-CAH.

A ribadire il concetto che la frequenza della NC-CAH varia a seconda dell'etnia e dell'area geografica, si è riscontrato che nella popolazione turca la frequenza della NC-CAH dovuta al deficit di 11-b idrossisteroide deidrogenasi è più frequente (6,5% e 8,4%) rispetto alla NC-CAH dovuta al deficit di 21-OH, al 3,1% (16).

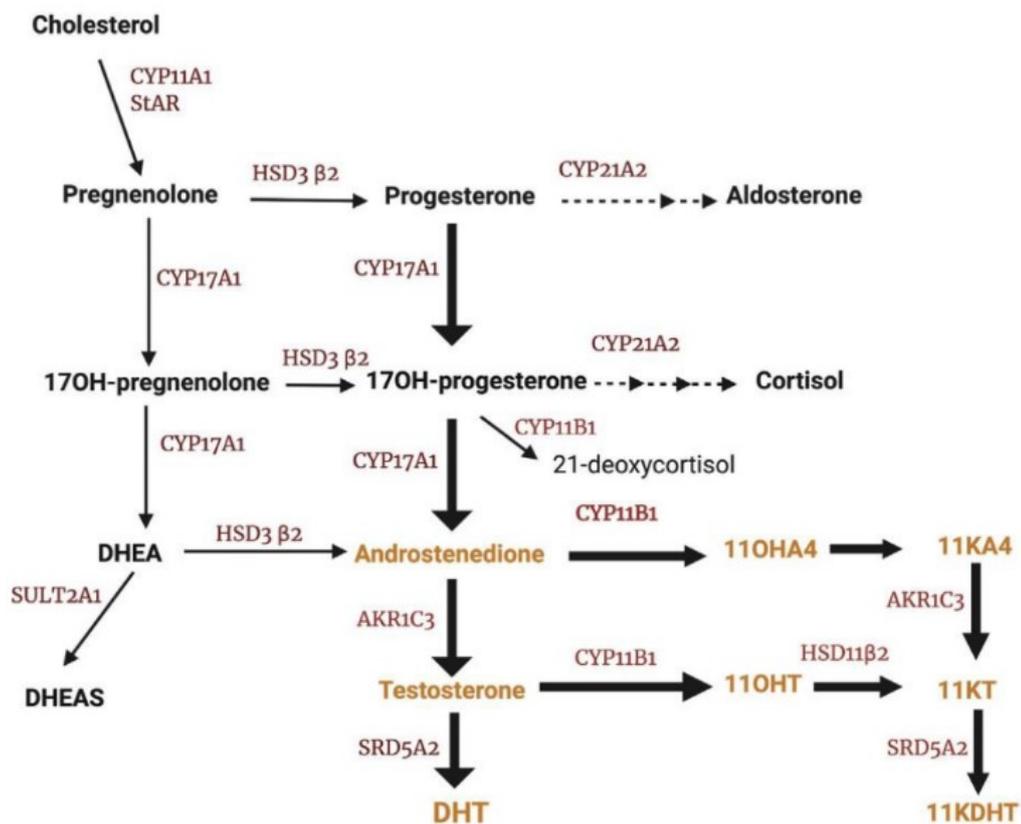


Fig. 1. Via steroidogenica (fonte Smita Jha, MD, Adina F. Turcu, MD, MSc *Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia What Do Endocrinologists Need to Know? Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 151–165). I difetti genetici della 21-idrossilasi determinano un accumulo di 17OHP, che viene dirottato verso gli androgeni, tra cui: A4, T e androgeni 11-ossigenati (11OHA4 e 11OHT); questi ultimi due vengono ossidati rispettivamente a 11KA4 e 11KT nei reni e in altri tessuti. 11OHT, 11b-idrossitesterone; AKR1C3, 17b-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 5; CYB5A, citocromo b5 di tipo A; CYP11A1, scissione della catena laterale del colesterolo; CYP17A1, 17a-idrossilasi/17,20-liasi; DHEA, deidroepiandrosterone; DHEAS, deidroepiandrosterone solfato; HSD11B2, 11b-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 2; HSD3b2, 3b-idrossisteroide deidrogenasi, tipo 2; SRD5A2, steroidi 5a-reduttasi, tipo 2; SULT2A1, sulfotransferasi 2A1

La presentazione clinica dell'iperplasia surrenale congenita è variabile e dipende dall'entità della disfunzione enzimatica causata dalle mutazioni.

Nella forma classica le mutazioni causano una carenza completa o quasi completa dell'attività enzimatica; nelle neonate femmine si avrà virilizzazione, mentre in entrambi i sessi si avrà deficit di sale e iperkaliemia a causa di un'azione mineralcorticoide carente nel deficit di 21-idrossilasi, o ipertensione e ipokaliemia nel deficit di 11-idrossilasi per accumulo del precursore che ha attività mineralcorticoide (8).

Quando uno degli alleli del *CYP21* o del *CYP11B1* è portatore di una mutazione meno grave, viene mantenuta una certa attività enzimatica e i sintomi clinici compaiono più tardi nella vita e spesso intorno alla pubertà, causando la forma non classica di iperplasia surrenale congenita. Da notare che l'ipertensione è rara nel deficit di 11-idrossilasi non classica.

La presentazione clinica del NC-CAH nelle femmine è spesso indistinguibile da altri disturbi con iperandrogenismo come la PCOS, il che spiega la necessità di escludere queste specifiche eziologie.

Infatti, nella NC-CAH, l'eccesso di androgeni provoca acne (33% casi), alopecia androgenetica, irsutismo (60% casi), seborrea, oligomenorrea o amenorrea con ovaie policistiche (54% casi), obesità, insulino-resistenza, dislipidemia, ovaie policistiche all'ecografia (PCO), subfertilità e, nei casi più gravi, pubarca precoce, bassa statura, lieve clitoromegalia, virilizzazione cronica, ipertrofia muscolare (1, 2, 3, 10, 11, 16).

Nella NC-CAH da deficit di 21-OH il grado di carenza di steroidi non è sempre correlato alle manifestazioni cliniche (2, 11, 14).

L'incidenza della NC-CAH varia geograficamente in base all'etnia (1, 3, 6).

L'incidenza della deficienza di 21-OH tra le donne irsute varia tra l'1,2-20%, sempre a seconda dell'etnia (15).

La NC-CAH dovuta a carenza di 21-OH può presentare caratteristiche cliniche e biochimiche indistinguibili dalla PCOS. La gravità dei segni e dei sintomi di un lieve eccesso di androgeni varia ampiamente: il 39% delle donne presenta irsutismo, il 39% oligomenorrea o altri segni di ovaie policistiche e il 22% nessun segno evidente di eccesso di androgeni (16).

Poiché i disturbi da eccesso di androgeni condividono molti segni e sintomi, quali anovulazione, irsutismo e acne, è praticamente impossibile fare la diagnosi differenziale su basi cliniche.

Attualmente la diagnosi di 21OHD si basa sull'analisi dei livelli sierici di 17 α -idrossiprogesterone (17OHP) nel siero. I pazienti con 21OHD classica (C-CAH) presentano marcati aumenti di 17OHP in campioni casuali e vengono tipicamente diagnosticati con lo screening neonatale nella maggior parte dei Paesi sviluppati (21). Al contrario, la diagnosi di 21OHD non classica (NC-CAH) di solito richiede test dinamici con stimolazione sintetica dell'ACTH1-24 (cosintropina), quando il 17OHP è elevato al momento dello screening (>2 ng/ml, 6 nmol/L) ma non oltre la soglia diagnostica di 1000 ng/dL (30 nmol/L) (1, 2, 3, 4, 7, 14, 18, 20).

Un'ulteriore limitazione del test di screening per la 17OHP è che sono frequenti i falsi positivi, soprattutto nei neonati prematuri e malati, nelle donne in età riproduttiva con mestruazioni irregolari e quando la misurazione viene effettuata con immunodosaggio (21).

Nel sospetto di iperandrogenismo in una paziente femmina in età fertile, per fare diagnosi differenziale tra PCOS, responsabile dell'80% dei casi di eccesso di androgeni, e NC-CAH, responsabile del 10-15% dei casi, si consiglia di misurare il 17-OHP sierico basale durante la fase follicolare del ciclo ovulatorio e, se sospetto, anche dopo stimolazione con ACTH (1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21).

Tradizionalmente, i livelli sierici di 17OHP al basale inferiori a 2,0 ng/mL (6 nmol/L) sono stati utilizzati per escludere la NC-CAH, mentre un livello basale superiore a 10 ng/mL (30 nmol/L) pone la diagnosi.

Livelli basali intermedi di 17OHP devono essere confermati dai livelli di 17OHP dopo il test di stimolazione con ACTH.

Sebbene l'efficacia di questo approccio diagnostico sia supportata da diversi studi, si stima che dal 2% all'11% dei pazienti con NC-CAH verrebbe tralasciato sulla base del cut-off del livello di 17OHP <2,0 ng/mL come criterio di esclusione. Inoltre, la scelta di un cut-off per i livelli basali di 17OHP nello screening del deficit di 21-idrossilasi deve tenere conto della metodologia applicata e del background della popolazione (11).

Una volta fatta la diagnosi di NC-CAH, si procederà con la genotipizzazione del CYP21, per identificare la mutazione responsabile del difetto della steroidogenesi

e valutare il rischio di concepire un figlio con iperplasia surrenalica congenita in forma classica o non classica (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 20).

La criticità della genotipizzazione sta nel fatto che non tutte le mutazioni sono facilmente identificabili, sia perché sono nuove e sconosciute, sia perché sono estremamente rare e non sono generalmente incluse nei test di screening.

Le donne affette da CAH manifestano limitazioni nella funzione sessuale e nella vita riproduttiva. In particolare, lamentano difficoltosa penetrazione vaginale per scarsa lubrificazione e dolore, ridotta sensibilità clitoridea, imbarazzo per i genitali atipici e ansia per le prestazioni sessuali. Il debutto sessuale tende a verificarsi in età più avanzata, con un minor numero di gravidanze e di bambini nati.

Le percezioni della malattia è influenzata dal supporto familiare e dalle relazioni sociali: migliori sono queste relazioni e migliore sarà la qualità della vita, inclusa la sfera sessuale (5).

Sebbene le ragazze e le donne adulte affette da CAH manifestino un comportamento atipico di genere (correlato alla gravità del genotipo *CYP21A2*), la maggior parte di loro sviluppa la propria identità di genere come donna.

Il loro orientamento sessuale è solitamente eterosessuale, ma in questo gruppo sono stati osservati più frequentemente orientamenti omosessuali e bisessuali rispetto alla popolazione generale.

Per quanto riguarda l'identità di genere e l'orientamento sessuale delle donne con PCOS, non ci sono discostamenti dalla popolazione generale (2, 5).

Vi è una associazione positiva tra aggressività e i livelli di testosterone circolante che spiega la maggiore frequenza, rispetto alla popolazione generale, di pazienti affetti da PCOS o da CAH che commettono reati (19).

Differenze epidemiologiche tra PCOS e NC-CAH

La PCOS è il disturbo endocrinologico più frequente nella popolazione di donne in età fertile, con una prevalenza del 6-10%, secondo i criteri di Rotterdam. Colpisce in ugual misura tutte le etnie e costituisce circa l'80-90% dei casi di iperandrogenismo.

La NC-CAH è una patologia meno comune, con una prevalenza compresa tra 1:100 e 1:1000 nella popolazione caucasica, ed è particolarmente diffusa tra ebrei

Ashkenazi e ebrei dell'Europa Orientale, ispanici, italiani, popolazione del bacino del Mediterraneo, i mediorientali e gli eschimesi. La NC-CAH colpisce di rado l'etnia afroamericana (1, 3, 4).

Costituisce circa il 10-15% dei casi di iperandrogenismo e la sua frequenza varia in funzione dell'etnia. Negli Stati Uniti, la prevalenza di NC-CAH varia dall'1 al 2% tra le popolazioni di pazienti iperandrogeniche bianche e ispaniche. Al contrario, gli studi condotti in Francia, Italia e Canada hanno evidenziato frequenze comprese tra il 4 e il 6%, mentre altri studi condotti in Israele, India e Giordania hanno dimostrato prevalenze comprese tra il 6 e il 10% (3).

Possiamo concludere che esistono importanti differenze nella prevalenza della PCOS e della NC-CAH, poiché la frequenza della PCOS è circa 40-50 volte superiore a quella della NC-CAH nella popolazione generale di donne in età riproduttiva e tra le pazienti iperandrogeniche (1).

Esistono almeno tre approcci per determinare la prevalenza della NC-CAH.

Il primo si basa sulla prevalenza dei portatori o dei marcatori genetici in una popolazione.

Speiser e colleghi (Speiser *et al.* , 1985) hanno utilizzato questo approccio 30 anni fa, quando hanno valutato il genotipo HLA-B in famiglie contenenti più membri affetti da NC-CAH insieme ai risultati di test ormonali quantitativi. Questi ricercatori hanno stimato che la prevalenza della NC-CAH è molto più comune della forma classica di deficienza 21-OH C-CAH, con una prevalenza del 3,7% (o 4:100) negli ebrei Ashkenazi, dell'1,9% negli ispanici e dello 0,1% (o 1:1000) nella variegata popolazione caucasica (Speiser *et al.*, 1985).

Un altro approccio per comprendere la prevalenza della NC-CAH può derivare dallo screening della popolazione per il disturbo. Purtroppo, lo screening neonatale è relativamente poco sensibile nell'identificare i bambini affetti da NC-CAH e, di conseguenza, mancano ancora dati basati sulla popolazione (10).

Poiché l'esclusione della NC-CAH è obbligatoria nell'ambito dello schema diagnostico della PCOS (Azziz *et al.* , 2006, 2009), è disponibile una grande quantità di dati sulla prevalenza della NC-CAH tra le donne iperandrogeniche (Tabella I).

Utilizzando questi dati, e comprendendo che l'iperandrogenismo influenza circa il 10% della popolazione femminile (Azziz *et al.* , 2006, 2009), si può stimare che la

NC-CAH da difetto di 21OH colpisca tra 1:1000/2000 (ad esempio negli anglosassoni) e 1:100 (ad esempio negli ebrei ashkenaziti e in alcuni paesi del Medio Oriente e del subcontinente indiano) donne della popolazione generale, e tra l'1% e il 10% delle donne iperandrogeniche a seconda dell'etnia della popolazione studiata.

La prevalenza mondiale di NC-CAH tra le donne iperandrogeniche è risultata del 4,2% (intervallo di confidenza al 95%: 3,2-5,4%) e sembra essere superiore a quella sospettata utilizzando solo i dati nordamericani (10).

Genetica

Gene CYP21A2

Il gene CYP21A2 codifica un enzima del citocromo P-450 microsomiale surrenale specifico per la 21-idrossilazione degli steroidi (P-450c21). Il CYP21A2 si trova sul braccio lungo del cromosoma 6, 6p21.3, in una regione di 35 kilobasi altamente polimorfica, adiacente ai geni per la quarta componente del complemento e al gene per la proteina della matrice extracellulare tenacin-x, all'interno del locus del complesso maggiore di istocompatibilità HLA, insieme a uno pseudogene, non funzionale, altamente omologo (*CYP21A1P*), che codifica un enzima troncato e inattivo.

Sia il CYP21A2 che il CYP21A1P contengono 10 esoni.

Le sequenze genetiche di CYP21A2 e CYP21A1P sono identiche al 98% negli esoni e al 96% circa negli introni; ecco che questi due geni hanno un alto grado di omologia (fino al 90%) e gli scambi di parti di DNA avvengono spesso durante la meiosi.

Lo scambio di piccole quantità di materiale può dare origine a prodotti genici CYP21A1/CYP21A2 ibridi (1). Ne deriva che l'attività del prodotto di trascrizione, cioè dell'enzima 21-OH, è così ridotta di circa il 20-60%. Un paziente eterozigote per tali mutazioni può presentare un deficit di CYP21A2 non classico (NC-CAH). Oltre il 95% delle mutazioni responsabili della CAH rappresenta ricombinazioni intergeniche tra CYP21A2 e CYP21A1P (14). Di queste, circa il 75% sono mutazioni che si trovano nello pseudogene e vengono trasferite al CYP21A2 durante la mitosi (conversione genica). Il restante 20% è costituito da ricombinazioni meiotiche dovute a un crossing over ineguale durante la meiosi, che

può produrre una grande varietà di riarrangiamenti a seconda dei punti di rottura (duplicazioni geniche e delezioni geniche grossolane che talvolta coinvolgono più di un gene). Infine, vi sono più di 100 mutazioni aggiuntive che rappresentano il restante 5% (recensite in Speiser e White e incluse nel The Human Gene Mutation Database presso l'Institute of Medical Genetics di Cardiff, Regno Unito).

Le manifestazioni cliniche della malattia sono determinate dal grado di alterazione dell'attività enzimatica. Essendo una malattia autosomica recessiva, entrambi gli alleli devono essere colpiti affinché si manifesti.

Le mutazioni possono essere gravi, moderate o lievi in base all'attività enzimatica residua che risulta dalla loro presenza (0% per le mutazioni gravi; 1-2% per quelle modeste e 30-50% per quelle lievi).

Esempi di mutazioni gravi sono le conversioni geniche, le delezioni geniche, una delezione di 8 bp nell'esone 3, F306-L307insT, Q318X e R356W (14).

Sono esempi di mutazioni moderate le mutazioni dello splice nel secondo introne (IVS2-12C/A > G) e la I172N.

V281L e P30L rappresentano mutazioni lievi.

Il fenotipo risulterà dall'allele meno gravemente colpito. Pertanto, i pazienti con forma classica con perdita di sali presentano tipicamente mutazioni gravi in entrambi gli alleli, mentre i pazienti virilizzanti semplici avranno genotipi gravi/moderati o moderati/moderati e i pazienti NC-CAH possono avere genotipi gravi/moderati, moderati/moderati o lievi/moderati. Tuttavia, in circa il 10% dei casi, la correlazione tra fenotipo e genotipo non è così chiara. Ciò è dovuto al fatto che le alterazioni del CYP21 e la carenza di 21-OH sono un continuum tra la normalità e la compromissione assoluta.

È stato riscontrato che le mutazioni associate alla CAH classica interrompono funzioni enzimatiche essenziali come l'ancoraggio alla membrana o il legame con il substrato (Pallan *et al.*, 2015).

Le mutazioni associate a NC-CAH possono essere localizzate in cluster idrofobici che destabilizzano la zona di trascrizione.

Per la mutazione V281L, l'aumento della lunghezza della catena porta a un'interruzione sterica, che compromette minimamente l'attività dell'enzima (Haider *et al.*, 2013).

Altre mutazioni associate alla NC-CAH possono interrompere le interazioni con la proteina P450 ossidoreduttasi, interferendo con il trasferimento di elettroni.

Le mutazioni che alterano il legame idrogeno possono destabilizzare la struttura terziaria della proteina, con conseguente diminuzione dell'attività enzimatica (New *et al.*, 2013).

Prevalenza delle varie mutazioni

Le mutazioni specifiche del *CYP21A2* sono più frequenti in alcuni gruppi etnici.

La mutazione V281L lieve associata alla NC-CAH è l'allele affetto più comune tra gli ebrei Ashkenazi.

In altri gruppi etnici, le mutazioni gravi associate alla CAH dominano il quadro, con una grande delezione che è la mutazione più comune tra i nativi americani (40%) e gli anglosassoni (28%) e la mutazione dello splicing dell'introne 2 che è l'unica mutazione riportata per gli eschimesi Yupik ed è tra gli alleli affetti più comuni negli iraniani e nei nativi americani (Wilson *et al.*, 2007).

Relazione genotipo-fenotipo

La NC-CAH clinicamente evidente può derivare da combinazioni alleliche lievi-moderate (per esempio, V281L/V281L) o lievi-severe, i cosiddetti eterozigoti composti (per esempio, V281L/I172N).

A causa della natura autosomica recessiva di NC-CAH, l'incidenza di questo disturbo tra i membri della famiglia è in realtà inferiore a quella osservata tra le pazienti con PCOS (3).

Nelle pazienti con CAH (classica e non classica), è generalmente accettato che esiste una discreta correlazione (anche se non completa) tra l'intensità dei segni e dei sintomi e le mutazioni identificate con la genotipizzazione del gene *CYP21* (14). Ciò ha fatto sorgere il sospetto che, poiché la PCOS e la NC-CAH sono clinicamente simili, uno stato di eterozigosi delle mutazioni del *CYP21* possa spiegare i minori innalzamenti di 17-OHP, che non raggiungono i livelli di cutoff necessari per la diagnosi di NC-CAH, osservati in alcune pazienti della serie PCOS. In questo modo, la NC-CAH subclinica potrebbe rappresentare una percentuale significativa dei presunti casi di PCOS, per esempio quelli con i segni più forti (14).

Diagnosi e Consulenza genetica

In generale, le mutazioni del *CYP21A2* su entrambi gli alleli vengono identificate quando le concentrazioni di 17-OHP stimulate dalla cosintropina (ACTH sintetico) sono superiori a 15 ng/ml (45 nmol/l). Tuttavia, alcuni soggetti con genotipi diagnostici presentano valori di 17-OHP stimolati dall'ACTH tra 10 e 15 ng/ml (30-45 nmol/l). In alcuni casi, l'analisi genetica molecolare può essere necessaria per confermare la diagnosi di NC-CAH (10) (Ambroziak *et al.*, 2016).

Un paziente affetto da NC-CAH ha un rischio dall'1,5% al 2,5% di avere un figlio con 21OHD classica (C-CAH), quindi è importante proporre la genotipizzazione del *CYP21A2* prima del concepimento nei pazienti con 21OHD e nei loro partner per quantificare il rischio di avere una prole affetta da CAH (6). Inoltre, la genotipizzazione del *CYP21A2* permette di identificare i portatori eterozigoti.

Approfondimento di genetica di NC-CAH

La maggior parte degli alleli è portatrice di due moduli RCCX, ciascuno formato dai quattro geni RP (proteina chinasi nucleare serina-treonina), C4 (componente 4 del complemento), *CYP21* e TNX (tenascina) in modo che uno abbia il *CYP21A2* e l'altro il *CYP21A1P*.

Ad oggi sono state segnalate oltre 200 mutazioni del *CYP21A2* responsabili di NC-CAH; di queste, solamente 10 sono le più frequenti (10).

Il crossover ineguale e il disallineamento durante la meiosi generano duplicazioni e delezioni dei moduli RCCX. Sono stati descritti aplotipi con tre o quattro moduli RCCX (Parajes *et al.*, 2008).

Un altro esempio di disallineamento è rappresentato da un *CYP21A1P/CYP21A2* chimera in cui una porzione del gene *CYP21A1P* è fusa con una porzione del gene *CYP21A2* (Chen *et al.*, 2012) (10). Raramente, la CAH può essere associata alla disomia uniparentale (Parker *et al.*, 2006).

Il tasso di mutazioni de-novo è di ~1%.

La maggior parte degli individui con NC-CAH sono eterozigoti composti che presentano mutazioni diverse su ciascun allele (10).

Più recentemente, nei pazienti con NC-CAH sono state individuate mutazioni situate in regioni genomiche non codificanti, ad esempio il promotore dello pseudogene *CYP21A1P* ha il 20% dell'attività trascrizionale del promotore del

CYP21A2 a causa della presenza di varianti nucleotidiche specifiche, -126C > T, -113G > A, -110T > C, e -113G > A e -103A > G (10).

Le microconversioni che coinvolgono questa regione diminuiscono la trascrizione del gene *CYP21A2* e sono associate alla NC-CAH.

Ulteriori mutazioni nelle regioni non codificanti del *CYP21A2* associate alla NC-CAH includono una variante nel sito di legame del fattore steroidogenico-1 situato nella regione regolatoria 5' non tradotta e una variante situata nella regione 3' non tradotta (Araujo *et al.*, 2007) (10).

3 possibili difetti enzimatici causa di NC-CAH

L'iperandrogenismo della NC-CAH è associata al difetto enzimatico di 21-idrossilasi (21-OH) nella maggioranza dei casi, catalizzata dal citocromo P450c21A2 e codificato dal *CYP21A2* oppure, nella minoranza dei casi, al deficit di 11β-idrossilasi (11-OH), catalizzata dal citocromo P450c11, codificato dal *CYP11B1*, oppure di 3β-idrossisteroide deidrogenasi (3β-HSD), catalizzata dalla 3β-HSD di tipo II, codificata da *HSD3B2* (10).

Cause di PCOS

La sindrome dell'ovaio policistico PCOS ha un'eziologia multifattoriale: vi contribuiscono fattori genetici, ambientali e lo stile di vita. Un'aumentata incidenza familiare implica il possibile ruolo di un tratto genetico complesso. Per esempio, circa il 35% delle madri e il 40% delle sorelle di pazienti con PCOS sono affette dal disturbo. Pertanto, il disturbo sembra essere ereditato in modo complesso e probabilmente dominante (3).

I geni coinvolti sono legati a diverse vie ormonali e biochimiche, come la sintesi di steroidi e androgeni, la produzione di insulina, la follicologenesi, le gonadotropine e il controllo del peso (1).

Cromosomi come il chr 8 p 23.1, il chr 11 p 14.1 e il chr 9 q 22.32 sono stati associati alla sindrome dell'ovaio policistico, così come lo SNP del chr 11p14.1, rs11031006 del gene *FSHB*, è stato direttamente associato alla sindrome dell'ovaio policistico e alla sintesi di LH (1).

Non esiste un test genetico specifico per determinare il rischio di sviluppare la PCOS nella prole femminile o per diagnosticare la sindrome PCOS.

Molti casi di NC-CAH sono eterozigoti composti con due diverse mutazioni del CYP21A2.

La genotipizzazione delle donne affette da NC-CAH è un compito difficile a causa della complessità del gene, avendo un pseudogene molto omologo, e a causa della frequente presenza di duplicazioni, riarrangiamenti e delezioni complesse (14).

Nonostante l'analisi delle 10 mutazioni più frequenti identifichi più del 90% degli alleli mutati, l'individuazione di tutti i portatori è difficile e nella maggior parte dei casi incompleta.

Le donne portatrici eterozigoti hanno un solo allele affetto. I loro livelli di 17-OHP sono solo leggermente elevati e sovrapponibili a quelli delle donne normodotate. Ciò significa che l'eterozigosi deve essere sospettata quando la risposta del 17-OHP al test di stimolazione con ACTH è compresa tra 5 e 10 ng/ml (15 e 30 nmol/l). Tuttavia, è stato dimostrato che una risposta normale del 17-OHP all'ACTH non esclude uno stato di portatore di 21-OH. Un altro studio ha riferito che la risposta del 17-OHP all'ACTH non è predittiva di uno stato di portatore della mutazione CYP21 (14).

È stata osservata un'aumentata frequenza di eterozigosi del CYP21A2 nei casi di pubertà precoce PP e, insieme all'osservazione che le ragazze con PP sono più inclini allo sviluppo successivo della PCOS, ciò favorisce la possibilità che l'eterozigosi del CYP21A2 possa portare allo sviluppo della PCOS (14).

Non esiste un test genetico specifico per determinare il rischio di sviluppare la PCOS nella prole femminile o per diagnosticare la sindrome PCOS.

Fisiopatologia

Fisiopatologia PCOS

La PCOS è una patologia multifattoriale. Lo stile di vita e i fattori ambientali interagiscono con i fattori genetici generando aberrazioni legate al metabolismo e alla riproduzione. Un ruolo fisiopatologico centrale è costituito dalle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, in particolare l'ipersecrezione dell'ormone luteinizzante (LH), che influisce sulla produzione di androgeni ovarici e sullo sviluppo degli ovociti, dalla disfunzione ovarica, dall'insulino-resistenza con conseguente iperinsulinemia, e dai prodotti finali della glicazione avanzata (AGES). L'infiammazione cronica e l'aumento dello stress ossidativo sono correlati

all'interazione con gli AGES e alle alterazioni riproduttive e metaboliche che si verificano nella PCOS. Inoltre, le tossine ambientali e gli interferenti endocrini, in particolare il bisfenolo A, già associati ad alterazioni metaboliche e riproduttive, possono facilitare l'insorgenza della PCOS nel soggetto predisposto geneticamente (1).

Nella PCOS è poi presente un'aumentata produzione di androgeni ovarici e surrenalici. La principale fonte di androgeni nella PCOS è quella ovarica, ma anche gli androgeni surrenalici sono significativamente elevati sia al basale che in risposta alla stimolazione dell'ACTH.

Gli androgeni surrenalici sono identificati dalla loro componente principale, il DHEA-S, che è quasi esclusivamente di origine surrenalica. Inoltre, è lo steroide più abbondante in circolazione e la sua lunga emivita lo rende molto stabile nelle varie fasi del ciclo ovarico. Il DHEA-S è aumentato in almeno il 25% delle donne PCOS. Altri studi hanno riportato una prevalenza ancora maggiore, fino al 60%. Anche il DHEA, l'androstenedione e il 17-OHP, tra gli altri, sono stati segnalati come aumentati in queste pazienti (14).

In particolare, si è scoperto che l'eccesso di androgeni surrenalici può contribuire allo sviluppo della PCOS: già negli anni '80 Samuel Yen parlava di adrenarca prematuro o esagerato come conseguenza di ciò. Negli anni '90, McKenna e Cunningham ipotizzarono che, oltre ad agire con effetto diretto sulle ovaie, gli androgeni surrenalici in eccesso potrebbero essere convertiti perifericamente in estrogeni o androgeni più potenti, influenzando così la secrezione di gonadotropine e di conseguenza lo sviluppo della PCOS. È stato dimostrato che questo processo è reversibile con la somministrazione di glucocorticoidi (14).

Fisiopatologia NC-CAH

Nella NC-CAH si ha un'attività residua dell'enzima 21-idrossilasi del 20-60%, dovuta alla mutazione moderata o lieve del gene CYP21A2. Di conseguenza, vi sarà una ridotta conversione di 17-OHP a 11-deossicortisolo e di progesterone a deossicorticosterone.

Si attiva così l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con l'aumento dei livelli di CRH e ACTH, che porterà all'aumentata produzione dei precursori degli androgeni. Ciò risulterà in un iperandrogenismo biochimico con concentrazioni di 17-OHP elevate.

A differenza della forma C-CAH, nei pazienti con NC-CH l'attività enzimatica della 21-idrossilasi è ridotta, ma rimane sufficiente a mantenere l'equilibrio della produzione di glucocorticoidi e mineralocorticoidi, a scapito di un'eccessiva produzione di androgeni. Mentre nelle forme classiche e più gravi di deficienza della 21-idrossilasi (CAH salina e virilizzante semplice) l'eccessiva stimolazione dell'ACTH determina sempre l'ipertrofia delle zone fascicolate e reticolari, portando all'iperplasia surrenalica e, in alcuni casi, alla nodularità adrenocorticale, ciò non sempre avviene nella NC-CAH (10).

Nella NC-CAH i livelli di DHEAS sono più elevati rispetto alla PCOS (1)

Nelle donne con NC-CAH, l'iperplasia surrenalica e la disfunzione ovarica sono spesso co-presenti ed entrambe contribuiscono all'eccesso di androgeni. In queste pazienti l'iperandrogenismo clinico e biochimico migliora significativamente dopo la soppressione ovarica (10).

L'esagerata secrezione surrenalica di progesterone e androgeni potrebbe perturbare l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio favorendo una rapida frequenza degli impulsi di GnRH e l'ipersecrezione di LH, contribuendo all'eccesso di androgeni ovarici.

L'eccesso cronico di androgeni e la somministrazione di glucocorticoidi intorno alla pubertà, in alcuni casi, possono favorire l'adiposità viscerale addominale, la resistenza all'insulina e le sue conseguenze metaboliche, esacerbando la produzione di androgeni surrenalici e ovarici (10).

Sia il progesterone che il 17-OHP possono essere convertiti in androgeni più potenti, come il DHT, attraverso la via backdoor. Questa via prevede la sintesi di 5α pregnane- 3α -, 17α -diol-20-one (Pdiol) dopo la riduzione di 5α - e 3α del 17-OHP da parte degli enzimi 5α -R di tipo 1 e 3α HSD reductasi di tipo 1-4 (AKR1C). In seguito, il Pdiolo viene scisso ad androsterone dalle attività 17α -idrossilasi e $17,20$ -liasi del P450c17 e l'androstenediolo viene sintetizzato da quest'ultimo dalla 17β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 3/6.

Infine, la 3α -idrossisteroide deidrogenasi può ossidare l'androstenediolo a DHT nei tessuti bersaglio (10).

In sintesi, l'iperandrogenismo nelle NC-CAH deriva da:

- 1) Iperattività surrenalica che dipende da un'alterata cinetica enzimatica senza necessariamente un aumento dei livelli circolanti di ACTH.
- 2) Aumentata conversione periferica dei metaboliti steroidei circolanti ad androgeni
- 3) Aumento della secrezione ovarica di androgeni determinato dalla comparsa di un fenotipo secondario simile alla PCOS in pazienti con NC-CAH.

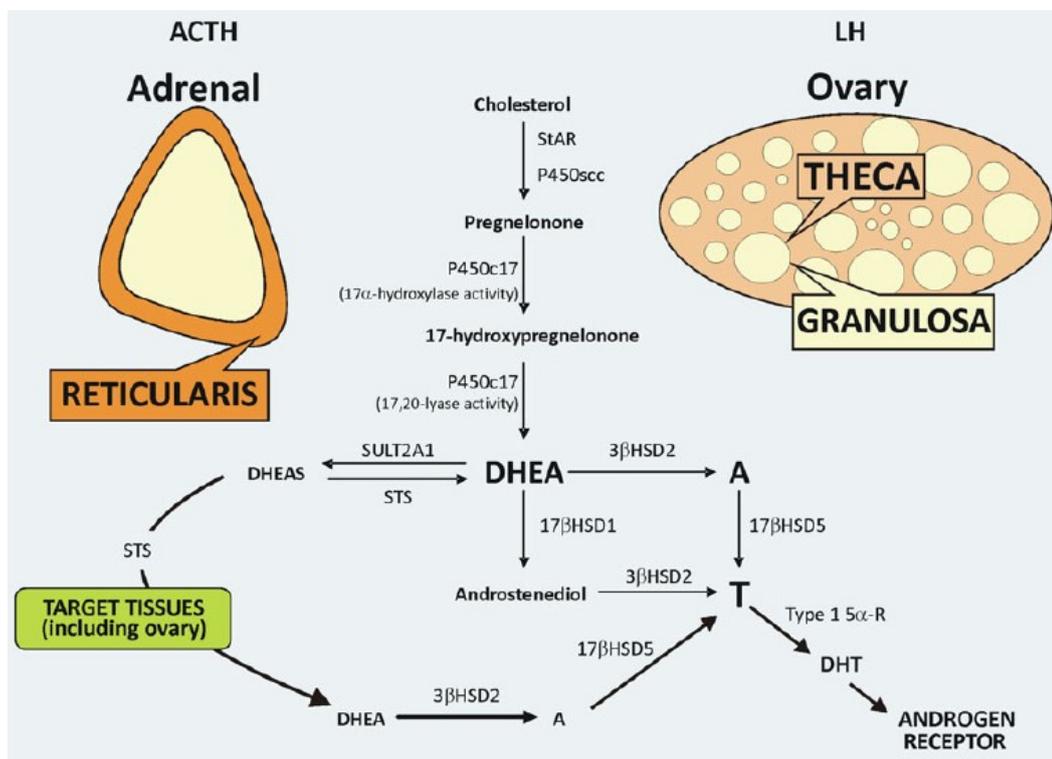


Figura 2 i meccanismi che potrebbero contribuire all'eccesso di androgeni nella NC-CAH (tratto da Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, and Ricardo Azziz *Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women*). 3βHSD2, 3β-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2; 5α-R, 5α-riduttasi di tipo 1; 17βHSD5, 17β-idrossisteroide deidrogenasi di tipo V; A, androstenedione; ACTH, adrenocorticotropina; DHEA, deidroepiandrosterone; DHEAS, deidroepiandrosterone-solfato; DHT, disidrotestosterone; HPA, ipotalamo-ipofisi-surrene; HPO, ipotalamo-ipofisi-ovaio; P450c17, 17α-idrossilasi/17,20-liasi; P450scc, enzima di scissione della catena laterale del colesterolo; StAR, proteina regolatrice steroidogenica acuta; STS, steroide solfatasi; SULT2A1, solfotransferasi; T testosterone (10).

Presentazione Clinica

L'asse ipotalamo – ipofisi – surrene è regolato da un sistema a feedback negativo: in particolare, in caso di riduzione dei livelli di cortisolo, l'ipotalamo si attiva e produce CRH che stimola l'ipofisi a produrre ACTH, il quale agirà sul surrene.

Nel caso di NC-CAH, la produzione di cortisolo risulta insufficiente e questo causa uno stimolo costante su CRH e ACTH che aumentano per stimolare la sintesi di cortisolo e, come effetto collaterale, di androgeni.

La presenza di iperandrogenismo nella PCOS spiega perché la presentazione clinica di queste patologie sia molto simile.

Infanzia

La PCOS si manifesta clinicamente alla pubertà, quindi in età pre-puberale non dà manifestazione di sé.

Al contrario, la NC-CAH rimane asintomatica fino ai 5 anni circa, per l'aumento dei livelli di androgeni.

Nel 92% dei casi di NCCAH, il primo sintomo che si manifesta è il pubarca precoce (PP), che si verifica a meno di 8 anni nelle ragazze e a meno di 9 anni nei ragazzi, con una prevalenza stimata tra il 10 e l'11,3% (2, 10).

In particolare, l'aromatizzazione periferica degli androgeni surrenalici in estrogeni può attivare l'asse ipotalamo – ipofisi – gonadi, portando alla condizione di PP, che si manifesta con irsutismo, acne, crescita accelerata, alta statura e avanzamento dell'età ossea, voce roca, rapida fusione epifisaria, aderenze labiali, peli perianali, fino a clitoromegalia. In tale caso è necessario il monitoraggio con follow up.

In base a diversi studi, l'incidenza di NC-CAH nei bambini affetti da pubertà precoce PP varia dal 5 al 30% (2).

Tuttavia, in base ad una analisi di 280 pazienti con conferma molecolare di NC-CAH, si è riscontrato che l'incidenza di PP in 94 femmine di età inferiore a 8 anni era addirittura dell'88%. D'altra parte, un'analisi di 45 maschi con NC-CAH ha identificato la PP solo nel 29% dei soggetti (2).

In uno studio che comprendeva 25 femmine di età inferiore ai 10 anni, il 92% aveva un pubarca prematuro come presentazione di NC-CAH (Moran *et al.*, 2000). In un altro studio, ben il 60% dei bambini con NC-CAH presentava un adrenarca prematuro (Kohn *et al.*, 1982). In realtà, la prevalenza di NC-CAH nei bambini con

adrenarca precoce varia dal 5% al 20% (Dacou-Voutetakis e Dracopoulou, 1999) (10).

Nei soggetti affetti da NC-CAH è stata segnalata anche una bassa statura, soprattutto quando la terapia con glucocorticoidi è stata iniziata prima dell'inizio della pubertà (Speiser *et al.*, 2010).

In una coorte di 30 pazienti adulti affetti da NC-CAH, il 7% aveva un punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza predetta per l'adulto pari o inferiore a -2,0 (Finkelstein *et al.*, 2012) (10).

Tra le 141 donne con NC-CAH studiate da Livadas e colleghi (Livadas *et al.*, 2015), solo 1 (0,7%) dimostrava una bassa statura (definita come altezza inferiore al terzo percentile per sesso ed età secondo gli standard della popolazione locale).

Nel complesso, sebbene alcuni pazienti affetti da NC-CAH possano essere a rischio di bassa statura, questo rischio sembra essere relativamente ridotto e la maggior parte dei bambini raggiunge un'altezza finale relativamente normale per gli standard familiari (Speiser *et al.*, 2010).

Ciò è probabilmente dovuto al fatto che questi bambini non sono stati esposti agli effetti soppressivi del trattamento con glucocorticoidi sulla crescita lineare (Weintrob *et al.*, 1997).

Inoltre, dobbiamo tenere presente che circa la metà dei soggetti con PP può essere portatrice eterozigote di una mutazione del CYP21A2 (2).

Adolescenza ed età adulta

In uno studio condotto su 220 adolescenti, le irregolarità mestruali (56%) o l'amenorrea primaria (9%) erano il segno di presentazione della NC-CAH (10); tra esse, un 11% circa presenta anche clitoromegalia (10).

I tratti caratteristici delle pz con NC-CAH sono, rispetto alla PCOS, manifestazioni cliniche più accentuate, irsutismo di grado maggiore, livelli maggiori di testosterone, 17 OHP e testosterone libero, ovaie policistiche e di aumentate dimensioni, BMI alto, bassa statura, insensibilità all'insulina maggiore e osteoporosi come conseguenza di terapia con corticosteroidi e aumento degli androgeni (2).

L'irsutismo (59% nella NCCAH e 60%-70% nella PCOS) e l'acne (33% nella NCCAH e 14%-25% nella PCOS) si verificano in percentuali comparabili in entrambi i disturbi.

Al contrario, l'irregolarità mestruale (10%-17% nelle donne con NCCAH vs 75%-90% nella PCOS) e l'infertilità (circa 13% nelle NCCAH vs 25%-50% nelle PCOS) tendono a verificarsi più frequentemente nelle donne con PCOS.

Allo stesso modo, la morfologia dell'ovaio policistico, sebbene più comune nella PCOS, è stata riportata anche nel 30%-40% delle pazienti con NCCAH. Le caratteristiche metaboliche tipicamente associate alla PCOS, tra cui l'obesità, l'insulino-resistenza e la dislipidemia, sono state riportate anche nel 40% delle pazienti con NCCAH.

Sebbene la prevalenza della PCOS sia da 40 a 50 volte superiore a quella della 21OHD non classica tra le donne con iperandrogenismo, il test per la 21OHD non classica dovrebbe essere effettuato in tutte queste pazienti, poiché la diagnosi corretta ha implicazioni per il trattamento e la pianificazione familiare.

In conclusione, sia le pazienti con PCOS che quelle con NC-CAH con deficit di 21-OH presentano un quadro clinico simile, rendendo praticamente impossibile distinguere i due disturbi solo su base clinica. Va notato che una caratteristica clinica relativamente unica della NC-CAH è la presenza di una clitoromegalia minima.

Per quanto riguarda l'età di insorgenza, la prima manifestazione clinica della NC-CAH avviene nell'11% dei casi prima dei 10 anni e nell'80% dei casi tra i 10 e i 40 anni.

In diversi studi, la prevalenza dell'irsutismo nella NC-CAH varia dal 60% all'80%, l'acne è stata riscontrata in circa un terzo dei casi e l'alopecia è stata osservata nel 2-8%.

La clitoromegalia è stata riportata nel 6-20% delle donne adulte con NC-CAH.

Oltre il 30-50% delle pazienti con NC-CAH presenta disfunzioni ovulatorie e mestruali evidenti (10).

Può essere presente anche una morfologia ovarica policistica (PCOM). In uno studio, sono state riscontrate ovaie ingrossate nel 44% di 25 donne adulte con NC-CAH e la PCOM è stata riferita (ma il numero di follicoli non è stato misurato) nell'80% di queste pazienti. In un altro studio, la PCOM è stata riscontrata solo nel 24% delle pazienti con NC-CAH.

È possibile un'associazione tra NC-CAH e incidentalomi surrenalici: prima dell'intervento chirurgico è consigliabile genotipizzare il paziente per NC-CAH e successivamente iniziare una terapia corticosteroidica, allo scopo di ridurre le dimensioni della massa.

Non è ancora chiaro se i tumori incidentali surrenalici in pazienti con NC-CAH richiedano o meno un follow-up, anche se nell'esperienza clinica degli autori la progressione verso una malignità o verso sindromi di ipersecrezione ormonale sono molto improbabili (10).

Elementi comuni

La PCOS e la NC-CAH condividono diversi aspetti: iperandrogenismo, morfologia policistica delle ovaie, disordini ovulatori e subfertilità, complicazioni in gravidanza, parametri metabolici alterati, rischio cardiovascolare aumentato, disturbi dell'umore e parametri ormonali e biochimici alterati.

Iperandrogenismo

Le cause più frequenti di iperandrogenismo sono, per frequenza, la PCOS, responsabile del 50-80% dei casi, e la NC-CAH, con 1-10% dei casi. La frequenza della PCOS è circa 40-50 volte superiore a quella della NC-CAH nelle donne in età riproduttiva o in quelle con iperandrogenismo.

L'eccesso di androgeni, detto iperandrogenismo, può essere clinico e/o biochimico. L'iperandrogenismo clinico si manifesta con irsutismo, acne, alopecia, disfunzione ovulatoria, virilizzazione e mascolinizzazione nei casi più gravi di eccesso di androgeni.

L'irsutismo è la manifestazione più comune dell'iperandrogenismo nelle donne con PCOS (60-70%) e l'iperandrogenismo è la caratteristica ormonale più caratteristica della PCOS: esso ha causa multifattoriale ed è dovuto alla iperproduzione di androgeni da parte delle ovaie principalmente, ma anche da surreni e dal tessuto adiposo. Con l'avanzare dell'età, l'irsutismo diventa più lieve nella donna con PCOS.

Al contrario, la prevalenza dell'irsutismo aumenta con l'avanzare dell'età nelle donne con NC-CAH e raggiunge circa il 90% nelle donne di oltre 40 anni (1).

Il grado di irsutismo non differenzia i due disturbi né in età giovanile né in età avanzata.

L'irsutismo colpisce tra il 5 e il 10% delle donne in età riproduttiva.

Altri reperti comuni dell'iperandrogenismo sono l'acne, l'alopecia, la disfunzione ovulatoria e la virilizzazione e mascolinizzazione nei casi più gravi di eccesso di androgeni.

La virilizzazione, l'approfondimento della voce e la clitoromegalia sono reperti relativamente rari nelle pazienti con PCOS e NC-CAH e possono essere correlati ad altre fonti di androgeni, come l'ipertecosi ovarica o le neoplasie che secernono androgeni, anche se le donne con NC-CAH possono più spesso presentare una clitoromegalia minima (1).

L'iperandrogenismo può essere coinvolto nel deterioramento dell'insulino-resistenza e nella concomitante obesità nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico. Infatti, l'eccesso di androgeni sembra partecipare come fattore aggiuntivo che deteriora il profilo cardio-metabolico delle donne con PCOS e NC-CAH (1).

Morfologia policistica

Con morfologia dell'ovaio policistico (PCO) si intende la presenza di almeno 12 follicoli con diametro tra i 2-9 mm e/o volume ovarico totale in 1 ovaio superiore ai 10 ml, escludendo un follicolo dominante o una cisti. La presenza di PCO si riscontra nel 75% dei pazienti con PCOS e nel 30-40% dei pazienti con NC-CAH, anche se un recente studio suggerisce una percentuale più alta, fino all'82% (1).

La morfologia policistica è evidente nel 92% delle pazienti con irsutismo, nell'87% delle donne con sintomi di oligomenorrea, nel 26% delle donne con sintomi di amenorrea e nel 67% delle donne con alopecia androgenetica. Inoltre, l'82% delle pazienti diabetiche in premenopausa e il 40% delle donne con una storia di diabete mellito gestazionale presentano ovaie policistiche.

La morfologia dell'ovaio policistico è comune anche nelle donne sane con cicli mestruali regolari, fino al 23%, pertanto, è chiaro che riscontrare PCO all'ecografia non è dirimente e la sua presenza o assenza non ha alcun valore diagnostico o di scelta terapeutica.

Disordini ovulatori e fertilità

La PCOS è responsabile del 70-90% dei disturbi ovulatori. L'anovulazione può presentarsi come un sanguinamento frequente a intervalli più ravvicinati di 21 giorni o sanguinamenti non frequenti a intervalli che arrivano dopo 35 giorni. La PCOS rappresenta il 70-90% dei disturbi ovulatori e ne è la causa più frequente. Inoltre, circa il 50% delle donne PCOS presenta infertilità primaria e il 25% infertilità secondaria (1).

È meno probabile che le pazienti con NC-CAH presentino anovulazione, più del 70% di esse ha un ciclo mestruale e un'ovulazione normale e solo il 17% delle donne con NC-CAH presenta irregolarità mestruali. La subfertilità in queste pazienti è lieve e molte donne concepiscono spontaneamente; l'infertilità può raggiungere il 13%.

Complicazioni in gravidanza

PCOS

Le donne PCOS hanno, rispetto alla popolazione generale, un aumentato rischio di parto pretermine, pre-eclampsia, diabete gestazionale e aborto spontaneo.

Il tasso di abortività spontanea nelle donne con PCOS è superiore del 20-40% rispetto alle donne sane (1).

Avendo la PCOS già in condizioni basali molte complicanze metaboliche, come insulino-resistenza e obesità, queste possono peggiorare durante la gravidanza e portare a diabete gestazionale e pre-eclampsia.

NC-CAH

Per quanto riguarda la NC-CAH, il rischio di aborto spontaneo è molto elevato, pari al 25%. Il trattamento con glucocorticoidi sembra migliorare l'esito della gravidanza.

Data la condizione di subfertilità, per agevolare il concepimento nella NC-CAH si propongono l'induzione dell'ovulazione, glucocorticoidi da soli o in abbinamento a clomifene citrato (1).

Nelle donne affette da NC-CAH che cercano una gravidanza è importante fare una consulenza genetica prima del concepimento. La genotipizzazione dovrebbe essere suggerita nelle pazienti che cercano la fertilità, perché circa due terzi dei pazienti

con 21-OHD non classica sono portatori di una mutazione grave. Il rischio totale di 21-OHD grave (classica) nella prole di un paziente con il tipo non classico è di circa il 2,5%, mentre il rischio di deficit non classico è del 15%.

Parametri metabolici

Il rischio di sindrome metabolica è, rispetto alla popolazione sana, aumentato sia in PCOS sia in NC-CAH.

Devono esser soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri per fare diagnosi di sindrome metabolica (cut-off del sesso femminile): circonferenza della vita > 88 cm, glicemia a digiuno > 100 mg/dL, pressione arteriosa > 130/85 mmHg, trigliceridi a digiuno > 150 mg/dl e colesterolo HDL < 50 mg/dl.

Obesità

L'obesità centrale è molto frequente nelle donne affette da PCOS (20-85%) o da NC-CAH (41%) (1) ed è spesso associata al grado di insulino-resistenza, specialmente nella forma di obesità centrale o androide, con accumulo di lipidi concentrato nella zona del tronco.

Il suo contributo al rischio cardiovascolare è mediato dal mantenimento di elevati livelli di lipidi, da valori pressori elevati e da uno stato pro-infiammatorio.

La condizione di obesità di una paziente PCOS o NC-CAH è sicuramente favorita dallo stile di vita, dalla predisposizione genetica, da disfunzioni metaboliche come quelle derivanti dall'insulino-resistenza IR e, nelle pazienti NC-CAH, dal trattamento con glucocorticoidi.

Ancora da chiarire il ruolo che l'alterazione dell'asse della leptina può avere nell'instaurarsi e nel mantenimento dell'obesità nelle pazienti PCOS e NC-CAH, in particolare per bassi livelli di leptina e/o per uno stato di resistenza alla leptina.

I glucocorticoidi e l'insulina aumentano le concentrazioni di leptina, mentre gli androgeni tendono a diminuirle (14).

Insulinoresistenza

Sia la PCOS che la NC-CAH sono associate all'insulino-resistenza IR, mentre la frequenza di diabete tipo II è pari a quella della popolazione generale.

Nella PCOS, l'IR si verifica soprattutto a livello del muscolo scheletrico e solo l'effetto sinergico dell'obesità la rende presente anche a livello epatico. Questa specificità non è stata studiata nelle pazienti con NC-CAH (14).

L'iperinsulinemia che ne deriva sembra contribuire all'aumento della produzione di androgeni da parte della corteccia surrenale e dell'ovaio attraverso l'attivazione del P450c17a (espressione di mRNA e proteine del CYP17) e di conseguenza aumenta l'effetto della carenza di CYP21A che fa sì che i precursori steroidogenici vengano dirottati verso la produzione di androgeni (14).

I fattori che inducono insulino-resistenza nelle donne NC-CAH sono l'obesità, l'iperandrogenismo e il trattamento con glucocorticoidi.

A livello dell'endotelio arterioso, l'insulino-resistenza ha un effetto ipertrofico diretto, riduce la produzione e aumenta l'inattivazione dell'anidride nitrica e di conseguenza aumenta la sintesi di agenti vasocostrittori, come l'endotelina-1 (12).

PCOS

Le pazienti con PCOS presentano un rischio elevato di diabete mellito di tipo 2. Studi riportano una prevalenza di alterata tolleranza al glucosio del 35% e diabete mellito di tipo 2 del 10% nelle donne con PCOS.

L'insulino-resistenza è una caratteristica molto comune nella PCOS, interessando il 60-80% delle donne magre e fino al 95% delle donne obese con PCOS (1,12)

L'insulino-resistenza è descritta come la condizione in cui una cellula, un tessuto o un organismo necessita di quantità di insulina superiori alla norma per rispondere normalmente a un determinato carico di glucosio.

È correlata a un'aumentata secrezione di insulina da parte delle cellule pancreatiche e a un'iperinsulinemia compensatoria, mentre la glicemia rimane normale.

L'insulino-resistenza può essere calcolata mediante l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment) (prodotto delle concentrazioni di insulina plasmatica a digiuno [mU/L] e di glucosio [mmol/L] diviso per 22,5). L'insulino-resistenza stessa è collegata a un'alterazione della compliance delle grandi arterie e della funzione endoteliale. L'insulino-resistenza può essere più grave, ma probabilmente non più comune, nella PCOS rispetto alla NC-CAH (4, 8, 9, 18).

Il grado di iperinsulinemia è risultato più elevato nelle pazienti con PCOS e obesità centrale, mentre nelle donne magre con PCOS le anomalie metaboliche sono simili a quelle delle pazienti con NC-CAH (1).

L'iperinsulinemia contribuisce all'aumento della produzione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali e delle ovaie (9). Ciò avviene con l'attivazione del P450c17a (espressione di mRNA e proteine del CYP17) che aumenta l'effetto della carenza di CYP21A e quindi i precursori steroidogenici vengono dirottati sulla via della produzione di androgeni (1, 14).

Inoltre, l'iperinsulinemia ostacola la produzione epatica di SHGB e quindi aumenta la biodisponibilità di testosterone (1).

NC-CAH

Sebbene le pazienti con NC-CAH possano presentare una lieve riduzione della sensibilità all'insulina, la prevalenza dell'insulino-resistenza è maggiore tra le pazienti con PCOS ed è probabilmente di grado più grave.

Dislipidemia

La dislipidemia è frequente sia in PCOS (70% pazienti) che in NC-CAH (45% pazienti), con ipertrigliceridemia, HDL più bassi ed elevati livelli di LDL, formando un profilo dislipidemico aterogeno tipico dello stato di insulino-resistenza. Attraverso meccanismi mediati dai recettori degli androgeni o influenzando l'attività della LPL, l'AE potrebbe modificare le LDL, favorendo la trasformazione ossidativa in particelle con un potenziale più aterogeno (1, 4, 12).

Rischio cardiovascolare

Elevati livelli di testosterone sierico aumentano il rischio di malattie cardiovascolari (CVD) e di aterosclerosi subclinica.

L'iperandrogenismo nella PCOS è strettamente correlato all'aggravamento dell'obesità addominale e, insieme all'insulino-resistenza, costituisce il nucleo metabolico per lo sviluppo di malattie cardiovascolari CVD.

Numerosi fattori di rischio nella PCOS determinano un rischio 5-7 volte maggiore di CVD e oltre 2 volte maggiore di malattie coronariche e ictus rispetto alla popolazione generale (12).

Esiste una significativa sovrapposizione delle caratteristiche cardiovascolari tra PCOS e NC-CAH.

Gli effetti dei vari contraccettivi orali (OC) e dei composti antiandrogeni sul profilo metabolico sono diversi e variano in base alla popolazione selezionata e ai diversi regimi terapeutici.

Si ipotizza una relazione tra OC contenenti progestinici antiandrogeni e l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici (12).

L'infiammazione di basso grado dovuta all'iperandrogenismo e all'obesità centrale (1, 12, 14) spiega l'aumento dei livelli di marcatori non tradizionali della malattia CV in PCOS e NC-CAH, come la proteina C reattiva, marcatori di stress ossidativo, endotelina-1, fattori pro-trombotici, molecole di adesione, interleuchine proinfiammatorie, omocisteinae prodotti finali glicati avanzati (AGE).

L'ipertensione è frequente in PCOS (10-40% pazienti) e in NC-CAH (6, 8, 12).

Non è chiaro se sia imputabile all'iperandrogenismo o all'obesità o ad entrambi.

Numerosi fattori di rischio nelle popolazioni PCOS potrebbero spiegare un rischio 5-7 volte più elevato di CVD, nonché un rischio oltre 2 volte più elevato di cardiopatia coronarica e ictus rispetto alla popolazione femminile sana generale.

Parametri ormonali e biochimici

Rapporto LH/FSH

Un elevato rapporto tra ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH) può essere riscontrato frequentemente nelle donne con PCOS e occasionalmente nelle donne con NC-CAH (1, 11, 13, 14, 17, 20).

Un rapporto LH/FSH elevato è caratteristico della PCOS, ma solo il 50% di queste pazienti presenta livelli basali di LH superiori di oltre due deviazioni standard rispetto alla media dei controlli.

Allo stesso modo, le donne con NC-CAH possono avere livelli lievemente elevati di LH, sia al basale che in risposta alla stimolazione con ormone di rilascio delle gonadotropine, anche se generalmente in misura minore rispetto alle pazienti con PCOS.

Livelli di testosterone

Si riscontrano livelli aumentati di testosterone in entrambe le patologie, ma solitamente sono più elevati nella NC-CAH.

PCOS e NC-CAH presentano livelli comparabili di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) (9).

L'iperinsulinemia è un dato frequente nella PCOS e l'insulina è un potente soppressore della produzione epatica di SHBG, ci si aspetterebbe che i livelli di SHBG siano effettivamente più bassi nelle donne con PCOS rispetto a quelle con NC-CAH.

Livelli di DHEAS

Nella NC-CAH si riscontrano livelli di DHEAS più elevati rispetto alla PCOS, ed entrambe le patologie presentano livelli di DHEAS più elevati rispetto alla popolazione generale.

Livelli di 17-OHP

Si riscontrano valori di 17-OHP più elevati nella NC-CAH rispetto alla PCOS.

Il 100% delle donne iperandrogeniche con un livello basale di 17-OHP al di sotto di 6,0 nmol/L (2 ng/mL) non presenta NC-CAH.

I valori basali di 17-OHP diminuiscono la sera per via del ritmo circadiano adrenocorticale, e aumentano nella fase follicolare fino a raggiungere livelli superiori a 6,0 nmol/L in circa il 50% dei controlli ovulatori (3).

Allo scopo di utilizzare la misurazione di 17-OHP basale come screening per NC-CAH, è necessario prelevare il campione al mattino e in fase follicolare del ciclo ovarico, quindi poco

dopo il completamento del sanguinamento vaginale spontaneo o indotto.

TABELLA 1 | Caratteristiche comuni e diverse delle due sindromi.

	NC-CAH	PCOS
Prevalenza	Sindrome rara	Sindrome comune
Prevalenza nelle donne in età riproduttiva (4)	0.1-0.05%	4-6%
Prevalenza nei pazienti iperandrogeni (4)	1-10%	50-80%
Differenza di prevalenza in base all'etnia rischio:	Differenze principali Gruppo ad alto rischio: donne di origine ebraica ashkenazita, ispanica e mediterranea	Solo piccole differenze
Fisiopatologia	Attività enzimatica difettosa	Fattori genetici e ambientali
Manifestazioni di iperandrogenismo	Comune	Comune
Irsutismo	Comune (59%)	Comune (60-70%)
Acne (71, 88, 89)	Comune (33%)	Comune (14-25%)
Presentazione clinica dell'irsutismo con l'invecchiamento della donna	Simile o in aumento	Più mite
Problemi ginecologici	Comune	Più comuni
Irregolarità mestruali (53)	Comune (17%)	Molto comuni (90%)
Ovaie policistiche (3, 71)	Comune (40%)	Molto comune (70%)
Infertilità (52)	Si, più lieve (13%)	Si (25-50%)
Complicazioni della gravidanza (56, 58-60)	Si, aborti spontanei: comuni (25%)	Si, aborti spontanei: comuni (20-40%)
Aberrazioni metaboliche	Comuni	Più comuni, più gravi
Diabete mellito di tipo 2 (35, 69, 74, 75)	< 4%	3-10%
Obesità (10, 65, 67)	Comune (12,2-41%)	Molto comune (28,4-85%)
Resistenza all'insulina (65, 66)	Comune (29%)	Molto comune, più grave (60-80%)
Dislipidemia (28, 65)	Comune (46%)	Molto comune (70%)
Disturbi dell'umore/depressione (81-84)	Comune (50%)	Comune (21-64%)
Meccanismo di ereditarietà (4)	Autosomico recessivo	Non chiaro
Test speciale per la diagnosi differenziale	Si	Esclusione di altre condizioni
17-OHP basale > 2 ng/mL (53)	87%	25%
Diagnosi ormonale specifica (4)	17-OHP stimolato dall'ACTH	Nessuno
Altro test		
LH/FSH > 2 (53)	Non molto comune (9%)	Comune (22-29%)
DHEAS (53)	Elevato o molto elevato	Elevato
Testosterone (53)	Elevato	Ugualmente elevato
Opzioni terapeutiche OCS	, glucocorticoidi, antiandrogeni, clomifene citrato	OCS, perdita di peso, antiandrogeni, metformina, clomifene citrato

La Tabella 1 riassume le principali differenze e le caratteristiche comuni delle due sindromi - tratta da Georgios Papadakis, Eleni A. Kandaraki, Ermioni Tseniklidi, Olga Papalou and Evanthia Diamanti-Kandaraki - Polycystic Ovary Syndrome and NC-CAH: Distinct Characteristics and Common Findings. A Systematic Review *Frontiers in Endocrinology* (2019)

Tratti distintivi

Dalla letteratura consultata è emerso che le donne con PCOS hanno una frequenza maggiore di oligomenorrea e amenorrea rispetto a quelle NC-CAH, i livelli medi di androstenedione e DHEAS sono più alti nella NC-CAH, il grado di disfunzione metabolica è maggiore nelle donne obese con PCOS, mentre le donne con NC-CAH e le donne magre con PCOS non differiscono nel grado di disfunzione metabolica. Inoltre, le donne con NC-CAH hanno una prevalenza inferiore di policistosi ovarica PCO rispetto a quelle con PCOS.

La percentuale di pazienti con un rapporto LH/FSH > 2 è maggiore nelle donne con PCOS rispetto a quelle con NC-CAH.

Livelli basali di 17-idrossiprogesterone > 2 ng/mL sono riscontrabili nell'87% di donne con NC-CAH, 25% delle donne magre con PCOS, 20% delle donne obese con PCOS e 7% della popolazione generale di donne adulte (1, 14, 18, 20).

Sebbene alcuni parametri come l'obesità, l'insulino-resistenza, il rapporto tra ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante (LH/FSH) e la morfologia dell'ovaio policistico siano più comunemente riscontrati nella PCOS, possono essere presenti anche nella NC-CAH e quindi non sono utili per differenziare queste condizioni. Inoltre, i livelli basali di 17OH-progesterone (17OHP), androstenedione e testosterone possono essere aumentati sia nelle pazienti con NC-CAH che con PCOS.

Diagnosi

premessa

La PCOS e la NC-CAH sono le cause più frequenti di iperandrogenismo nel sesso femminile e sono clinicamente molto simili.

Di fronte ad una paziente con segni e sintomi di iperandrogenismo, variabili per frequenza in base all'età anagrafica e all'etnia, soprattutto per NC-CAH, è necessario procedere con metodo e secondo uno schema logico, partendo da una anamnesi dettagliata, seguita da un esame obiettivo approfondito e dagli esami di laboratorio che permetteranno una diagnosi precisa.

In particolare, è possibile riscontrare alti livelli di 17-OHP al basale e dopo stimolazione sia in PCOS che in NC-CAH, anche se solitamente i valori maggiori si riscontrano nella NC-CAH.

In caso di sospetto di iperandrogenismo in una femmina, è necessario quindi fare la diagnosi differenziale tra PCOS (causa più comune) e NC-CAH (causa frequente) con la misurazione di 17-OHP al basale durante la fase follicolare del ciclo ovulatorio e, in caso non sia dirimente, con la misurazione di 17-OHP dopo stimolazione con ACTH.

Per casi borderline, fare la genotipizzazione del gene CYP21A2 per escludere definitivamente la NC-CAH.

In caso di diagnosi di NC-CAH, procedere con genotipizzazione della paziente (se non ancora effettuata) e poi con consulenza genetica della coppia prima del concepimento.

Si raccomanda di distinguere la NC-CAH dalla PCOS in tutte le pazienti di origine ebraica dell'Europa orientale (prevalenza 1:27) e nelle donne di origine ispanica (prevalenza 1:40), slava (prevalenza 1:50) o italiana (prevalenza 1:300) e in tutte le pazienti di sesso femminile con apparente PCOS.

Nei casi equivoci e per fare la diagnosi differenziale tra le varie cause di NC-CAH, è consigliato effettuare un profilo steroideo completo, valutando 17-OHP, cortisolo, 11-deossicorticosterone, 11-deossicortisolo, 17-OH-pregnenolone, deidroepiandrosterone e androstenedione.

In base ai criteri AE-PCOS Society Task Force del 2006, per fare diagnosi di PCOS è necessaria la presenza di iperandrogenismo (clinico e/o biochimico) e disfunzione ovarica, che si manifesta con oligo- o anovulazione e/o con morfologia ovaio policistico.

Prima di fare la diagnosi di PCOS è necessario escludere le seguenti patologie: malattie tiroidee, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita non classica NC-CAH, Sindrome di Cushing e acromegalia (1).

Anamnesi

La ricostruzione della storia della paziente deve essere approfondita, andando a ricostruire l'anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota, patologica prossima e farmacologica.

È importante prestare attenzione all'etnia della paziente, dato NC-CAH è più frequente in alcune etnie, mentre la PCOS no.

La NC-CAH non è comune nelle donne di origine afro-americana e portoghese (1). Inoltre, va indagata l'eventuale presentazione di Pubertà Precoce PP, ovvero l'inizio della pubertà prima degli 8 anni, frequente sintomo di presentazione della NC-CAH (2, 6).

Particolare attenzione deve essere riservata alla regolarità del ciclo mestruale, alla difficoltà di concepire e agli eventuali aborti spontanei della paziente.

Esame obiettivo

Vanno ricercati e possibilmente quantificati i segni e i sintomi di iperandrogenismo: per l'irsutismo si usa la scala di Ferriman e Gallwey (FG) modificata, si valuta il grado di acne, da lieve a grave, si valuta la presenza di alopecia androgenetica e si procede con un'ecografia transvaginale per visualizzare lo stato delle ovaie e la presenza e il diametro dei follicoli (9).

Di fronte ad una paziente con segni e sintomi di iperandrogenismo, si procederà a individuare la causa più probabile, partendo dagli accertamenti per la PCOS e la NC-CAH.

La diagnosi di iperplasia surrenale congenita nella forma non classica NC-CAH è difficile perché nella maggioranza dei casi è asintomatica e la funzione riproduttiva è normale, per cui la paziente non si presenta dal medico.

Inoltre, si valuta anche la presenza di BMI alto e obesità di tipo addominale, associate ad entrambe le patologie, ma più spesso a PCOS (1).

Esami di laboratorio

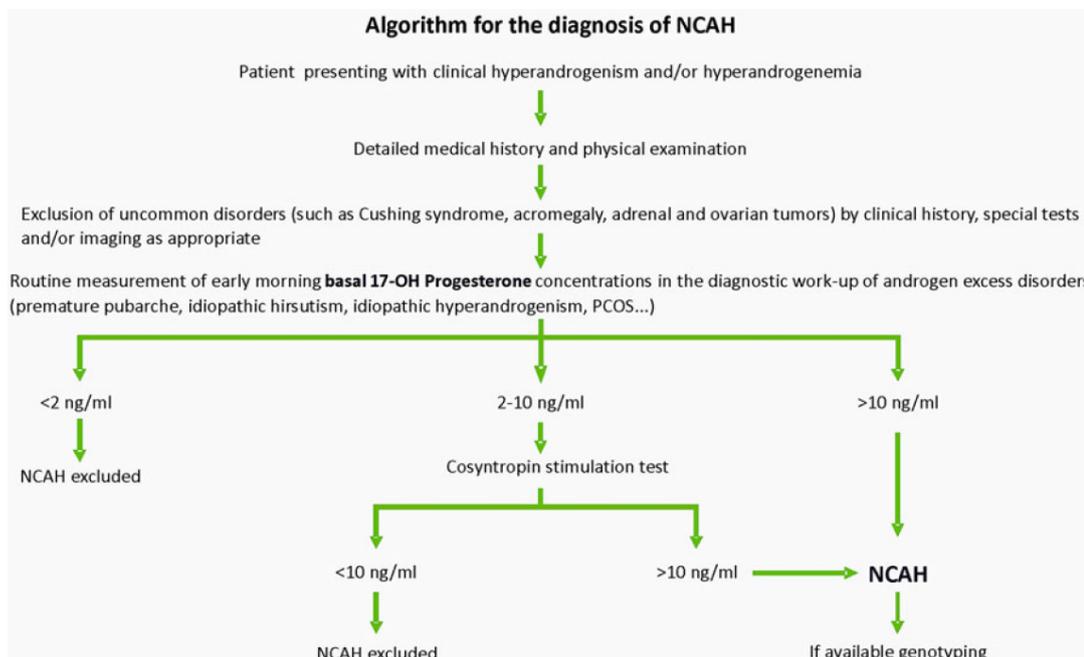


Figura 3 – algoritmo per la diagnosi di NC-CAH (tratto da Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, and Ricardo Azziz Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women Human Reproduction Update, Vol.23, No.5 pp. 580–599, 2017).

Valori basali di 17-OHP

Le linee guida proposte dalla Endocrine Society raccomandano di utilizzare il valore basale non stimolato di 17 OHP come strumento di screening per la NCAH.

Livelli mattutini di 17 OHP > 6 nmol/L (2 ng/ml) nella fase follicolare in donne mestruate catturano il 90% dei soggetti con NCCAH. (1, 2, 10)

Le misurazioni casuali di 17 OHP non sono utili perché risultano spesso normali anche nelle pazienti NC-CAH e nella metà delle donne sane sono estremamente elevati nella fase luteale (1, 2, 3, 6, 8, 10).

Tuttavia, in numerosi studi, tra cui quello di Bidet et al. e quello di Speiser et al., circa il 9% dei pazienti NC-CAH mostra valori basali di 17 OHP < 6 nmol/L (= < 2 ng/mL) (2).

Di conseguenza, si rende necessario trovare un nuovo valore di cut off di 17-OHP basale per aumentare la sensibilità del test e individuare i pazienti NC-CAH che attualmente risultano falsi negativi.

Secondo alcuni studi, un valore basale di 17 OHP compreso tra 5,1 e 9 nmol/L è sufficiente per la diagnosi di NCCAH, mentre per altri un livello di 17 OHP basale di 4,6 nmol/L deve essere il valore soglia per il test dell'ACTH in soggetti con adrenarca precoce durante l'infanzia (2).

La prevalenza di NC-CAH nelle donne che presentano un quadro di tipo PCOS dipende dalla popolazione. I gruppi ad alto rischio includono le donne mediterranee, ispaniche e ashkenazite di origine ebraica. Il test per la NC-CAH con la misurazione del 17-OHP basale è raccomandato nelle popolazioni ad alto rischio e in tutte le donne che presentano un quadro clinico compatibile con la PCOS.

Il 17-OHP basale deve essere misurato intorno alle 8 del mattino durante la fase follicolare del ciclo. Per le donne con mestruazioni irregolari o assenti è possibile prelevare un campione di sangue casuale.

Un valore basale di 17-OHP superiore a 2 ng/ml (6 nmol/L) è diagnostico per la NC-CAH, mentre un valore < 2 ng/ml (6 nmol/L) suggerisce che la diagnosi è improbabile.

Il test di stimolazione con ACTH conferma la diagnosi.

Il 17-OHP basale aumenta durante la fase preovulatoria o luteale del ciclo mestruale. Pertanto, il campione deve essere prelevato entro i primi 10 giorni dall'inizio della mestruazione o in qualsiasi momento in cui la paziente è amenorroica (1).

È possibile misurare anche il progesterone sierico per escludere che il sangue non sia stato prelevato durante la fase luteale del ciclo mestruale. Un progesterone sierico > 400 ng/dL (12,7 nmol/L) indica una fase luteale (1).

Circa il 20% delle pazienti con PCOS presenta anche valori elevati di 17-OHP. Un valore di 200 ng/ml potrebbe essere suggestivo di NC-CAH, ma per distinguere le due sindromi si suggerisce di eseguire un test di stimolazione con ACTH (1).

Valori di 17-OHP dopo stimolazione con ACTH sintetico

Quando il 17-OHP basale è superiore a 6 nmol/L, deve seguire un test di stimolazione con ACTH.

Questo si effettua somministrando 0,25 mg di ACTH sintetico per via endovenosa e misurando le risposte di 17-OHP e cortisolo 30-60 minuti dopo (14). Altri ormoni possono essere misurati contemporaneamente, aiutando a identificare altre carenze di enzimi steroidogenici, anche sapendo che questi comprendono meno del 5% dei difetti enzimatici che interessano la via steroidogenica.

Il progesterone, l'androstenedione e anche il testosterone sono spesso elevati nel deficit di CYP21. Il DHEA-s non è un buon marcatore di questa malattia. A causa della sua lunga emivita, non risponde al test dell'ACTH (14).

La diagnosi di NC-CAH è confermata quando il 17-OHP dopo la stimolazione raggiunge o supera i 1.500 ng/dl (43 nmol/L).

Quando i valori stimolati in 1 ora sono compresi tra 1.000 e 1.500 ng/dl (da 30 a 43 nmol/L) si raccomanda una genotipizzazione per confermare la diagnosi.

Data la grande variabilità e la difficoltà nell'individuare un valore di 17-OHP unico come cut-off, la selezione dei pazienti da sottoporre al test di stimolazione con ACTH sintetico deve essere valutata caso per caso.

Per la diagnosi di NC-CAH è necessario un livello di 17 OHP dopo la stimolazione superiore a 30 nmol/L (10 ng/ml) (11, 13, 14).

Gli eterozigoti portatori di una mutazione del CYP21A2 presentano livelli leggermente elevati di 17 OHP dopo la stimolazione con ACTH, sebbene vi sia una sovrapposizione nei soggetti non affetti.

Tuttavia, come hanno sottolineato Dacou-Voutetakis et al., se la somma dei valori basali e post-stimolazione di 17 OHP supera 1,5 nmol/L, la possibilità di eterozigosi è eccezionalmente alta (2).

I livelli di 17 OHP vengono misurati con diversi metodi immunologici, ma come è stato recentemente dimostrato, i risultati più accurati e affidabili sono stati ottenuti

con la combinazione di cromatografia liquida e spettrometria di massa (LC-MS/MS) (2, 4, 21).

In effetti, sono stati riscontrati molti falsi positivi quando le misurazioni LC-MS/MS sono state confrontate con i metodi standard.

Tuttavia, queste ultime procedure non sono universalmente utilizzate; in caso di diagnosi incerta, esse forniscono risultati più precisi.

È importante notare che le soglie di screening e diagnostiche per la maggior parte delle donne con la quantificazione LC-MS/MS di 17 OHP devono ancora essere definite. Queste soglie saranno probabilmente più basse di quelle stabilite con gli immunodosaggi, grazie alla maggiore specificità della LC-MS/MS, un metodo meno soggetto a reattività crociata e interferenze (2, 4, 21)

Profilo steroideo

Resta da chiarire se il profilo steroideo urinario sia necessario per la diagnosi definitiva di NC-CAH.

Nei casi limite, è consigliabile ottenere un profilo adrenocorticale completo dopo il test di stimolazione con ACTH per differenziare il deficit di 21-idrossilasi da altri difetti enzimatici e stabilire una diagnosi certa (2, 4).

In particolare, nei casi equivoci è necessario eseguire un profilo steroideo completo per confermare il deficit di 21-idrossilasi ed escludere altre rilevazioni enzimatiche. L'inclusione di 17 OHP, cortisolo, 11-deossicorticosterone, 11-deossicortisolo, 17-OH-pregnenolone, deidroepiandrosterone e androstenedione in un profilo steroideo sierico sarebbe utile per escludere altre cause, come i deficit di idrossisteroide deidrogenasi o il deficit di P450 ossidoreduttasi.

Per quanto riguarda i livelli di cortisolo, in genere ci si aspetta un valore post-stimolazione di almeno 496 nmol/L (2).

Da notare che secondo Stoupa et al. il 60% dei 47 bambini con NCCAH a seguito di 21 OHD presentava bassi valori di cortisolo dopo la stimolazione, un dato che indica la necessità di una maggiore sorveglianza per lo sviluppo di insufficienza surrenalica durante eventi stressanti importanti (10).

Sebbene i test genetici non siano attualmente considerati uno strumento diagnostico primario per la NCCAH, sono obbligatori per la conferma della diagnosi e per la consulenza genetica.

Tra le attività volte a migliorare la diagnosi della PCOS e della NC-CAH, il gruppo di esperti che ha seguito il NIH (USA) Evidence-based Methodology Workshop on

PCOS ha recentemente incluso la necessità di identificare biomarcatori specifici e di espandere l'uso di tecniche accurate per misurare gli androgeni circolanti.

Studi recenti hanno dimostrato che la cromatografia liquida in spettrometria di massa in tandem (LC-MS/MS) dovrebbe essere utilizzata di routine per migliorare la definizione dell'iperandrogenismo nelle donne con PCOS per l'estrema accuratezza (4) e sensibilità nella determinazione degli androgeni e per la capacità specifica di misurare i metaboliti intermedi degli steroidi, come il 21-deossicortisolo (21S), l'11deossicortisone (DOC), l'11deossicortisolo (11S) e il corticosterone (B), che possono essere alterati in diverse forme di CAH.

Di conseguenza, molto recentemente, il profilo steroideo LC-MS/MS è stato applicato nella gestione delle forme classiche di CAH, per la caratterizzazione di deficit rari e per l'identificazione di portatori eterozigoti di varianti patogene del gene *CYP21A2*, una condizione estremamente frequente (4).

Test genetico di *CYP21A2* di conferma

Quasi due terzi dei pazienti con 21-OHD non classica sono eterozigoti composti, caratterizzati da una mutazione grave o lieve sui rispettivi alleli, e spesso asintomatici.

La consulenza genetica della paziente con NC-CAH e del compagno prima del concepimento aiuta a valutare il rischio di avere un figlio affetto da CAH nella forma classica o non classica, stimato del 2,5% per la C-CAH e del 15% per la NC-CAH.

Il rischio può essere valutato con maggiore precisione quando si analizza il genotipo del partner (1, 2, 6).

Riproduzione

subfertilità

Le donne affette da NC-CAH o da PCOS soffrono, nella maggioranza dei casi, di subfertilità, ovvero ridotta fertilità, dovuta all'anovulazione, la quale è provocata dagli alti livelli di androgeni surrenalici e progesterone nella NC-CAH e da iperandrogenismo ovarico secondario nella PCOS (2, 14).

Le irregolarità mestruali e l'obesità nella PCOS sono state associate ad una riduzione del tasso di fertilità, mentre questa associazione non è stata studiata nella NC-CAH.

È probabile che anche una parziale carenza di 21-OH, ritrovabile sia in PCOS che in NC-CAH, influisca negativamente sulla recettività endometriale attraverso l'alterazione del microambiente ormonale, in particolare a causa degli elevati livelli di progesterone (10).

Oltre all'anovulazione, l'altro motivo per cui queste donne soffrono di subfertilità è l'aumentata densità del muco cervicale, che riduce il passaggio degli spermatozoi (10).

Nonostante l'eccesso di androgeni surrenalici e ovarici, la maggior parte delle donne con NC-CAH concepisce spontaneamente (Feldman *et al.* , 1992; Moran *et al.* , 2006) (10).

L'anovulazione è la principale causa di subfertilità nelle donne con NC-CAH, il che è più evidente dai risultati positivi in risposta all'induzione dell'ovulazione (Reichman *et al.* , 2014; Lekarev *et al.* , 2015). Tuttavia, il persistere di elevate concentrazioni di progestinico (dovute a un eccesso di livelli circolanti di progesterone e 17-OHP di origine surrenalica) può anche determinare un muco cervicale sfavorevole e un endometrio persistentemente decidualizzato o ipo- o atrofico (Reichman *et al.*, 2014) (10).

Aborto spontaneo

Le pazienti NCCAH o PCOS condividono anche un aumentato rischio di aborto spontaneo, che nelle donne sane è inferiore al 15%, nelle donne PCOS è del 20%, mentre è superiore al 25% nelle donne NC-CAH.

Nelle donne NC-CAH, il trattamento con glucocorticoidi sembra contribuire a ridurre tale rischio (1, 2, 10, 14).

Aspetti psicologici, sessuali e sociali in PCOS e NC-CAH

Ansia e disagio sociale

Le pz affette da NC-CAH o da PCOS presentano, rispetto alla popolazione generale, un'aumentata incidenza di ansia, disagio e stress sociale, motivati dalla presenza di acne, irsutismo e subfertilità che minano la qualità di vita, l'autostima e la sfera psicologica della paziente.

Interviste retrospettive clinico-qualitative hanno rivelato una storia di disagio, ansia e stress sociale maggiore nella NC-CAH rispetto alla PCOS, legato alle loro esperienze precedenti al trattamento, con segni androgeno-dipendenti, come acne, irsutismo e difficoltà di concepimento (2).

Inoltre, la funzione neuropsicologica delle donne con NC-CAH può essere influenzata dalla somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi, che può portare a disturbi dell'umore, soprattutto sintomi depressivi, e, forse, indirettamente, può disturbare il funzionamento sessuale (5).

Tenendo conto di questi risultati, nel contesto dell'approccio orientato al paziente con NC-CAH, è necessario offrire, oltre ad una pronta diagnosi, anche un supporto psicologico.

Comportamento aggressivo per iperandrogenismo e mascolinizzazione

Nonostante in numerosi studi il testosterone circolante sia stato associato a comportamenti antisociali, delinquenza, comportamenti devianti, disturbi di personalità, tratti psicopatici e, in generale, ad aggressività, attualmente non ci sono evidenze che l'iperandrogenismo caratteristico di PCOS e NC-CAH aumenti i tassi di criminalità in queste popolazioni (19).

Si era supposto che, data la precoce esposizione ad alti livelli di androgeni già in periodo intrauterino nella NC-CAH e per tutte le successive fasi della vita di queste pazienti, le donne NC-CAH presentassero tassi maggiori di criminalità rispetto alle donne PCOS e che queste, in virtù degli aumentati livelli di androgeni in età adulta, avessero dei tassi di criminalità superiori a quelli della popolazione generale.

Ad oggi, data la numerosità di studi contrastanti con l'obiettivo di confermare o rigettare questa ipotesi, non si possono fare affermazioni a tal riguardo (19).

Le criticità degli studi svolti finora sono molteplici, una fra tutte l'aver considerato i livelli di testosterone libero e non la componente legata alla globulina legante gli androgeni SHBG.

Un'altra motivazione al non essere giunti ad una conclusione supportata da dati sufficienti è l'aver considerato solamente il testosterone tra tutti i possibili androgeni coinvolti.

Sarebbe utile approfondire in futuro l'associazione tra il deidroepiandrosterone solfato e l'androstenedione nel disturbo della condotta, oppure l'associazione tra un basso rapporto tra seconda e quarta cifra (2D:4D; un proxy dell'esposizione agli androgeni in utero) e la criminalità.

Sessualità

Soprattutto le donne con NC-CAH, e in misura minore le pazienti con PCOS, soffrono di disfunzione sessuale e presentano un'incidenza di omosessualità e bisessualità maggiore rispetto alla popolazione generale (5).

Disfunzione sessuale

La disfunzione e la ridotta soddisfazione sessuale sono attribuibili all'eccesso di androgeni (5) e alle sue manifestazioni cliniche, quali irsutismo, secchezza vaginale, conseguente dolore alla penetrazione, calo del desiderio.

Gli studi a riguardo hanno somministrato il questionario FSFI (Female Sexual Function Index) alle pazienti e, considerando che un punteggio FSFI totale < 26,55 indica disfunzione sessuale, ne è emerso che le pazienti NC-CAH avevano un punteggio nettamente inferiore a quello delle PCOS, a sua volta inferiore a quello della popolazione generale. Il dolore è la disfunzione sessuale più frequente sia in PCOS che in NCCAHA.

I domini più compromessi sono lubrificazione, eccitazione, dolore alla penetrazione e orgasmo.

omosessualità e bisessualità maggiormente presenti in NC-CAH

Considerando che l'omosessualità nella popolazione generale è stimata all'1%, nelle pazienti PCOS e NC-CAH è più diffusa, attestandosi a circa il 3% per le PCOS e al 10% per le NC-CAH.

Le donne che si dichiarano omosessuali hanno una prevalenza significativamente più alta di PCO e PCOS rispetto alle donne eterosessuali.

La maggior parte delle donne con NC-CAH è eterosessuale, ma l'aumento (dal 25 al 50% a seconda della popolazione analizzata) della prevalenza di orientamento omo e bisessuale è positivamente correlato alla gravità della mutazione del CYP21A2, probabilmente perché l'alta esposizione agli androgeni fin dalla vita fetale può influenzare l'orientamento sessuale (2, 5).

Le diverse strategie terapeutiche di PCOA e NC-CAH

I contraccettivi orali e la terapia antiandrogena sono il trattamento terapeutico primario per i sintomi dell'iperandrogenismo nelle donne adulte con PCOS o 21-OHD non classica che non perseguono la fertilità.

Il ruolo della terapia con glucocorticoidi è più documentato per la NC-CAH, ma può essere utilizzata per i sintomi iperandrogenici e per la gestione del ciclo mestruale nelle donne PCOS che non assumono o non tollerano i contraccettivi orali o la terapia con antiandrogeni, come lo spironolattone (1).

Si possono iniziare i contraccettivi orali e aggiungere lo spironolattone dopo 6 mesi se la risposta cosmetica con il solo contraccettivo orale non è stata adeguata (1).

Contraccettivi orali

I contraccettivi orali sopprimono efficacemente gli androgeni ovarici e surrenali, proteggono l'endometrio dal rischio di evoluzione neoplastica e offrono contraccezione sia in PCOS che in NC-CAH, rientrando tra le prime soluzioni terapeutiche (1, 2, 6, 8).

Sono la terapia di prima linea per NC-CAH perché più efficaci, rispetto ai glucocorticoidi, verso l'irsutismo e le anomalie del ciclo ovulatorio.

Nella PCOS vengono utilizzati come trattamento di base per i disturbi del ciclo, l'irsutismo clinico e l'acne.

Antiandrogeni

Anche gli antiandrogeni, come lo spironolattone, sono efficaci sia in PCOS che in NC-CAH, anche se la monoterapia con antiandrogeni non è raccomandata a causa della possibile teratogenicità (1, 2).

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi possono essere prescritti alle donne con NC-CAH che non tollerano o non rispondono ai contraccettivi orali e alle terapie antiandrogene (1, 2).

I glucocorticoidi riducono la produzione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali sopprimendo l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e la corticotropina (ACTH).

Tuttavia, l'idrocortisone e il desametasone sembrano essere più efficaci dei contraccettivi orali nel sopprimere le concentrazioni sieriche di androgeni surrenali, ma meno efficaci nel ridurre l'irsutismo clinico apparente.

Inoltre, i glucocorticoidi, anche se in lieve eccesso, presentano molti potenziali rischi ed effetti collaterali.

Il desametasone attraversa la placenta e pertanto non è suggerito nelle donne sessualmente attive; sono invece da preferire idrocortisone, prednisone o prednisolone (1, 2).

I glucocorticoidi possono essere utilizzati per l'induzione dell'ovulazione nelle donne anovulatorie che cercano la fertilità e si può aggiungere il clomifene citrato (1, 2).

Trattamenti specifici

PCOS

Quando i contraccettivi orali sono controindicati, si può ricorrere a pillole progestiniche o a progestinici ciclici (1).

L'esercizio fisico e la dieta possono migliorare i parametri metabolici e la disfunzione riproduttiva. La riduzione del peso è probabilmente utile per i disturbi riproduttivi e metabolici delle donne con PCOS, mentre la riduzione del peso è probabilmente insoddisfacente come trattamento per le pazienti con peso corporeo normale.

La metformina è un trattamento di seconda linea per la regolazione dei parametri metabolici e dell'irregolarità mestruale. La metformina è consigliata alle donne con PCOS affette da diabete mellito di tipo 2 o da alterata tolleranza al glucosio (IGT) che non riescono a modificare lo stile di vita (1, 14).

Nelle donne con PCOS è stato utilizzato anche il pioglitazone, che offre maggiori benefici metabolici e riproduttivi e forse protegge dallo sviluppo di diabete e problemi cardiovascolari (1, 14).

Gli inositoli sono secondi messaggeri dell'insulina e la loro carenza contribuisce alle varie caratteristiche della PCOS; se somministrati alle donne con PCOS, possono alleviare le caratteristiche metaboliche, mestruali/ovulatorie e iperandrogeniche cutanee della sindrome. Il clomifene citrato (o il modulatore degli estrogeni letrozolo) può essere utilizzato come terapia primaria per l'infertilità (1, 2).

Le opzioni alternative per il trattamento dell'infertilità nelle donne anovulatorie sono le gonadotropine e la fecondazione in vitro (1). La metformina non è consigliata per l'induzione dell'ovulazione, mentre la diatermia laparoscopica delle ovaie può essere utilizzata in circostanze specifiche (1). La gestione della PCOS comprende un approccio personalizzato alle esigenze individuali di ogni paziente.

NC-CAH

Le donne adulte con NCAH che non hanno concepito spontaneamente e che presentano una disfunzione ovulatoria evidente o subclinica possono trarre beneficio dai glucocorticoidi o dall'induzione dell'ovulazione (10).

I farmaci di scelta sono l'idrocortisone (1, 2, 10) e il prednisolone (1, 2, 6, 10).

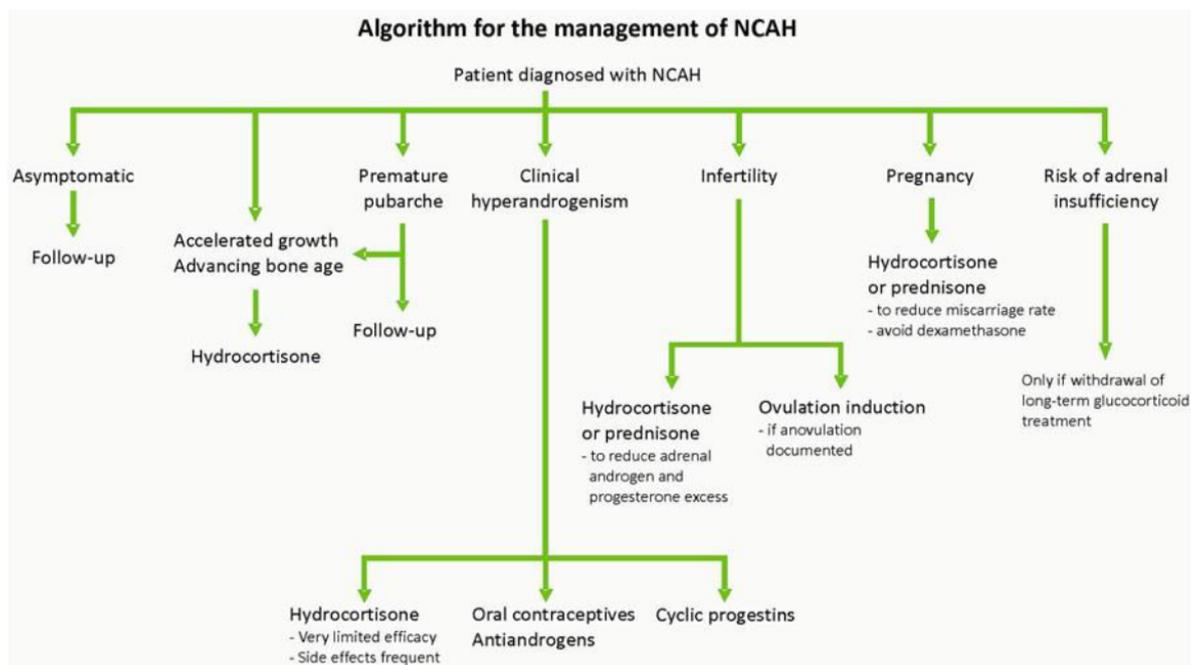


Figura 4 Algoritmo per la gestione del trattamento di NC-CAH – tratto da Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, and Ricardo Azziz Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women Human Reproduction Update, Vol.23, No.5 pp. 580–599, 2017

Trattamenti aggiuntivi

In entrambe le sindromi, le alterazioni cardiometaboliche richiedono uno screening regolare e pertanto le statine e i farmaci anti-obesità possono essere utili per i parametri metabolici (1).

La chirurgia bariatrica è raccomandata solo nelle pazienti obese gravi con PCOS o NC-CAH (1).

L'irsutismo può essere affrontato con procedure cosmetiche sia nelle pazienti con PCOS che con NC-CAH. Per le donne con irsutismo importante, le soluzioni possibili sono la depilazione diretta, quali rasoio e ceretta, e gli agenti depilatori chimici che sciolgono i peli.

Trattamento durante la gravidanza

Alla donna NC-CAH incinta è raccomandato un trattamento a base di idrocortisone, per ridurre lo stress provocato dalla gravidanza e prevenire l'aborto spontaneo, che ricordiamo avere un rischio superiore al 25% in queste pazienti.

L'idrocortisone è da preferire agli altri glucocorticoidi perché metabolizzato dalla 11- β -OH-steroido deidrogenasi II placentare, la quale impedisce eventuali effetti sul feto.

Al momento del concepimento, la dose di idrocortisone deve essere aumentata a 20-25 mg/die e le modifiche della dose vengono effettuate ogni 6-8 settimane con l'obiettivo di mantenere i livelli di testosterone ai livelli superiori normali del trimestre di gravidanza (2, 10).

Conclusioni

Mentre PCOS è una patologia multifattoriale dovuta all'interazione di fattori genetici e ambientali, la NC-CAH è causata dall'attività enzimatica difettosa dell'enzima steroidogenico 21-idrossilasi, con dirottamento del 17-OHP verso la via di sintesi degli androgeni.

PCOS e NC-CAH da 21-OHD sono clinicamente indistinguibili perché condividono le stesse manifestazioni dell'iperandrogenismo, seppur con frequenza e gravità diverse, ovvero

irsutismo, acne, alopecia androgenetica, subfertilità, irregolarità mestruali, PCO e obesità centrale.

Tuttavia, le donne PCOS presentano più frequentemente oligomenorrea o amenorrea, morfologia ovarica policistica e rapporto LH/FSH superiore a 2:1.

Sono più frequenti nella NC-CAH la depressione e i disturbi dell'umore, l'acne e gli alti livelli di 17-OHP e di DHEAS (1).

Nella NC-CAH gli androgeni sono elevati come nelle donne PCOS obese, ma il profilo metabolico è simile a quello delle donne PCOS magre (1).

Inoltre, la PCOS si presenta più spesso con aberrazioni metaboliche e ginecologiche, sebbene queste siano presenti con diverso grado di frequenza anche nelle donne NC-CAH.

I soggetti PCOS e NC-CAH mostrano una disfunzione metabolica.

Non sono state osservate differenze sostanziali nei parametri metabolici confrontando i gruppi PCOS e NC-CAH magri, mentre il gruppo PCOS obeso ha dimostrato un grado più elevato di disfunzione metabolica rispetto agli altri gruppi (14, 20).

Quindi la presenza di anomalie metaboliche non esclude la presenza di NC-CAH ed è possibile che le donne con NC-CAH presentino rischi metabolici e cardiovascolari a lungo termine simili a quelli delle donne con PCOS.

Pall et al. Hanno documentato che le donne obese con PCOS avevano livelli di HOMA-IR (indice per valutare l'insulino-resistenza) e di insulina significativamente più elevati rispetto alle donne magre con PCOS, alle pazienti con NC-CAH e ai soggetti di controllo, ma l'incidenza e il grado di anomalie metaboliche erano simili tra le donne magre con PCOS e le donne con iperplasia surrenalica non classica (14, 20).

Diversi studi hanno dimostrato una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari in specifiche sottopopolazioni di donne con AE, come la PCOS.

L'insulino-resistenza, l'iperinsulinismo e la morfologia dell'ovaio policistico sono stati rilevati in un gran numero di donne con NC-CAH.

PCOS e NC-CAH condividono un profilo metabolico simile; entrambi presentano obesità, insulino-resistenza, diabete tipo II, intolleranza al glucosio, alti LDL e trigliceridi, HDL basse, ipercolesterolemia.

Prima di diagnosticare PCOS ad una donna in età fertile che manifesta segni di iperandrogenismo e disfunzione ovulatoria, e che perciò soddisferebbe i criteri della

AE-PCOS Society del 2006, vanno esclusi i disturbi correlati, primo tra tutti NC-CAH tramite la misurazione di 17-OHP al basale e dopo stimolazione con ACTH. In caso di valori dubbi, procedere con la genotipizzazione di CYP21A2 per escludere NC-CAH.

Il trattamento delle donne NC-CAH che non pianificano una gravidanza è simile a quello delle donne con PCOS e comprende i contraccettivi orali e la terapia antiandrogena, mentre alle donne NC-CAH che non riescono a concepire vanno aggiunti i glucocorticoidi.

Fonti – bibliografia

1. Georgios Papadakis 1, Eleni A. Kandaraki 2, Ermioni Tseniklidi 2, Olga Papalou2 and Evanthia Diamanti-Kandarakis - Polycystic Ovary Syndrome and NC-CAH: Distinct Characteristics and Common Findings. A Systematic Review *Frontiers in Endocrinology* (2019)
2. Sarantis Livadas and Christina Bothou Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach - *frontiers in Endocrinology* (2019)
3. Carlos Moran, M.D., M.Sc.1 and Ricardo Azziz, M.D., M.P.H., M.B.A.2 21-Hydroxylase–Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia: The Great Pretender - *Seminars In Reproductive Medicine*/Volume 21, Number 3 2003
4. C. Oriolo · F. Fanelli · S. Castelli · M. Mezzullo · P. Altieri · F. Corzani · C. Pelusi · A. Repaci · G. Di Dalmazi · V. Vicennati · L. Baldazzi · S. Menabò · A. Dormi · E. Nardi · G. Brillanti · R. Pasquali · U. Pagotto · A. Gambineri Steroid biomarkers for identifying non-classic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in a population of PCOS with suspicious levels of 17OH-progesterone - *Journal of Endocrinological Investigation* (2020)
5. A. Kępczyńska-Nyk1 · A. Kuryłowicz1,2 · A. Nowak1 · T. Bednarczuk1 · U. Ambroziak1 Sexual function in women with androgen excess disorders: classic forms of congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome *Journal of Endocrinological Investigation* (2021)
6. Smita Jha, MDa,b, Adina F. Turcu, MD, MSc Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 151–165
7. Ricardo Azziz, Keslie S. Woods, Rosario Reyna, Timothy J. Key, Eric S. Knochenhauer, Bulent O. Yildiz The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population *J Clin Endocrinol Metab*, June 2004, 89(6):2745–274
8. Héctor F. Escobar-Morreale, Raul Sanchòn, and Jose´ L. San Millàn A Prospective Study of the Prevalence of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia among Women Presenting with Hyperandrogenic Symptoms and Signs *J Clin Endocrinol Metab*, February 2008, 93(2):527–533
9. Diana Chanukvadze1 M.D., Jenara Kristesashvili1, 2 M.D., Ph.D., Nana Kvashilava3 M.D., Ph.D. Correlation of biochemical markers and clinical signs of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and women with non-classic congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH) *Iranian Journal of Reproductive Medicine* Vol. 10. No. 4. pp: 307-314, July 2012
10. Enrico Carmina, Didier Dewailly, Héctor F. Escobar-Morreale, Fahrettin Kelestimur, Carlos Moran, Sharon Oberfield, Selma F. Witchel, and Ricardo Azziz

Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women *Human Reproduction Update*, Vol.23, No.5 pp. 580–599, 2017

11. Giovana D. N. Maffazioli, Tania A. S. S. Bachega, Sylvia A. Y. Hayashida, Larissa G. Gomes, Helena P. L. Valassi, Jose A. M. Marcondes, Berenice B. Mendonca, Edmund C. Baracat, and Gustavo A. R. Maciel Steroid Screening Tools Differentiating Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia and Polycystic Ovary Syndrome *J Clin Endocrinol Metab*, August 2020, 105(8):e2895–e2902

12. D. Macut, I. B. Antic', J. Bjekic' Macut Cardiovascular risk factors and events in women with androgen Excess *J Endocrinol Invest* (2015) 38:295–301

13. Michael Fanta, David Cibula, Jana Vrbikova Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NC-CAH) in hyperandrogenic women *Gynecological Endocrinology*, March 2008; 24(3): 154–157

14. Duarte Pignatelli Non-Classical Adrenal Hyperplasia due to the Deficiency of 21-Hydroxylase and Its Relation to Polycystic Ovarian Syndrome

15. Eftihios Trakakis, Demetrios Rizos, Constantine Loghis, Athanassios Chryssikopoulos, Marilyn Spyropoulou, Emannuel Salamalekis, George Simeonides, Vassilis Vagopoulos, George Salamalekis and Demetrios Kassanos “The Prevalence of Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency in Greek Women with Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome” *Endocrine Journal* 2008 55 (1) 33-39

16. Sema Yarman, Ali Dursun, Fatma Oguz and Faruk Alagol “The Prevalence, Molecular Analysis and HLA Typing of Late-onset 21-Hydroxylase Deficiency in Turkish Woman with Hirsutism and Polycystic Ovary” *Endocrine Journal* 2004, 51 (1), 31-36

17. Nuri Kamel, Vedia Tonyukuk, Rifat Emral, Demet Corapcioglu, Mehmet Bastemir and Sevim Gullu “The Prevalence of Late Onset Congenital Adrenal Hyperplasia in Hirsute Women from Central Anatolia” *Endocrine Journal* 2003, 50 (6), 815-823

18. Mahmut Oncul, Sezai Sahmay, Abdullah Tuten, Abdullah S. Acikgoz, Hazel C. Gurleyen May AMH levels distinguish NC-CAH from PCOS among hirsute women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 178 (2014) 183–187

19. Agnes OhlssonGotby a,n, AnnaNordenström b,c, HenrikFalhammar b,d, Agneta Nordenskjöld e,f,g, AngelicaLindenHirschberg e,h, LouiseFrisén i,j, MikaelLandén a,k, Paul Lichtenstein Congenital Adrenal Hyperplasia, Polycystic Ovary Syndrome and criminal behavior: A Swedish population based study *PsychiatryResearch*229(2015)953–959

20. Marita Pall, M.D., Ph.D.,a Ricardo Azziz, M.D., M.P.H., M.B.A.,a,b,c Jorge Beires, M.D., Ph.D.,d

and Duarte Pignatelli, M.D., Ph.D.e The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia *Fertility and Sterility*_ 2010

21. Adina F Turcu¹, Diala El-Maouche², Lili Zhao³, Aya T Nanba¹, Alison Gaynor², Padma Veeraraghavan², Richard J Auchus^{1,4} and Deborah P Merke^{2,5}
Androgen excess and diagnostic steroid biomarkers for nonclassic 21-hydroxylase deficiency without cosyntropin stimulation
European Journal of Endocrinology (2020) 183, 63–71