

QUARTO MODULO: Fase di transizione “Deficit di 21 idrossilasi” Format: Casi Clinici

Moderatori: C. Carani, M. Simoni
Conduttori-Discussants:
A. Balsamo, A. Gambineri,



1° Corso di Aggiornamento in
ENDOCRINOLOGIA CLINICA - EMILIA ROMAGNA

SOCIETÀ ITALIANA di ENDOCRINOLOGIA - Sezione EMILIA ROMAGNA
COMMISSIONE DIDATTICA SIE

22-23 NOVEMBRE 2013
Hotel Carlton - Ferrara

Presidente del corso
ETTORE DEGLI UBERTI
Segreteria Scientifica

Maria Rosaria **AMBROSIO**, Vincenzo **ROCHIRA**,
Alessandra **GAMBINERI**, Maurizio **NIZZOLI**, Ivana **ZAVARONI**, Michele **ZINI**

Premessa

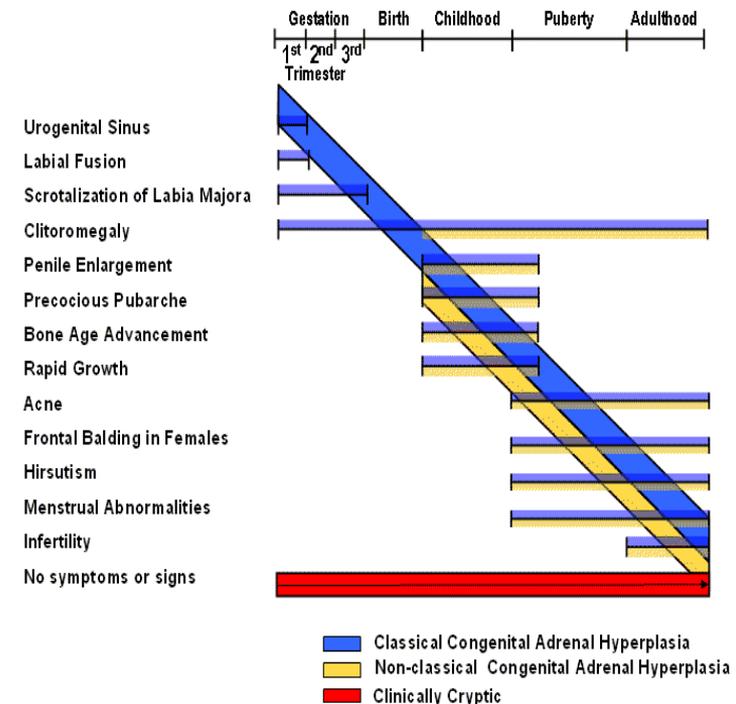
- Sessant'anni fa è diventata possibile la sopravvivenza a lungo termine degli individui affetti da ISC per la sempre maggiore disponibilità di glicocorticoidi e mineralcorticoidi.
- l'ISC è divenuta una condizione che riguarda pressoché ogni fascia d'età.
- Attualmente, maggiore considerazione ai problemi di salute a lungo termine nell'adulto e alle manifestazioni di segni e sintomi di tali comorbidità durante l'assistenza pediatrica e adolescenziale.

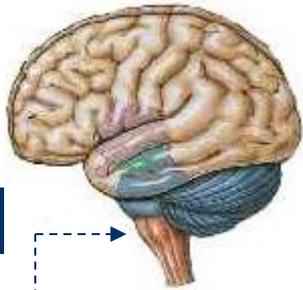


ISC da Deficit di 21-idrossilasi

- Malattia ereditaria che colpisce entrambi i sessi;
- Difetto enzimatico trasmesso geneticamente:
 - alterata produzione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenaliche;
- Forme con sintomi più precoci e gravi :
 - “FORME CLASSICHE”
- forme con sintomi più tardivi e attenuati:
 - “FORME NON CLASSICHE”

CLINICAL SPECTRUM OF 21-OHD IN PATIENTS WITH TWO ALLELIC MUTATIONS



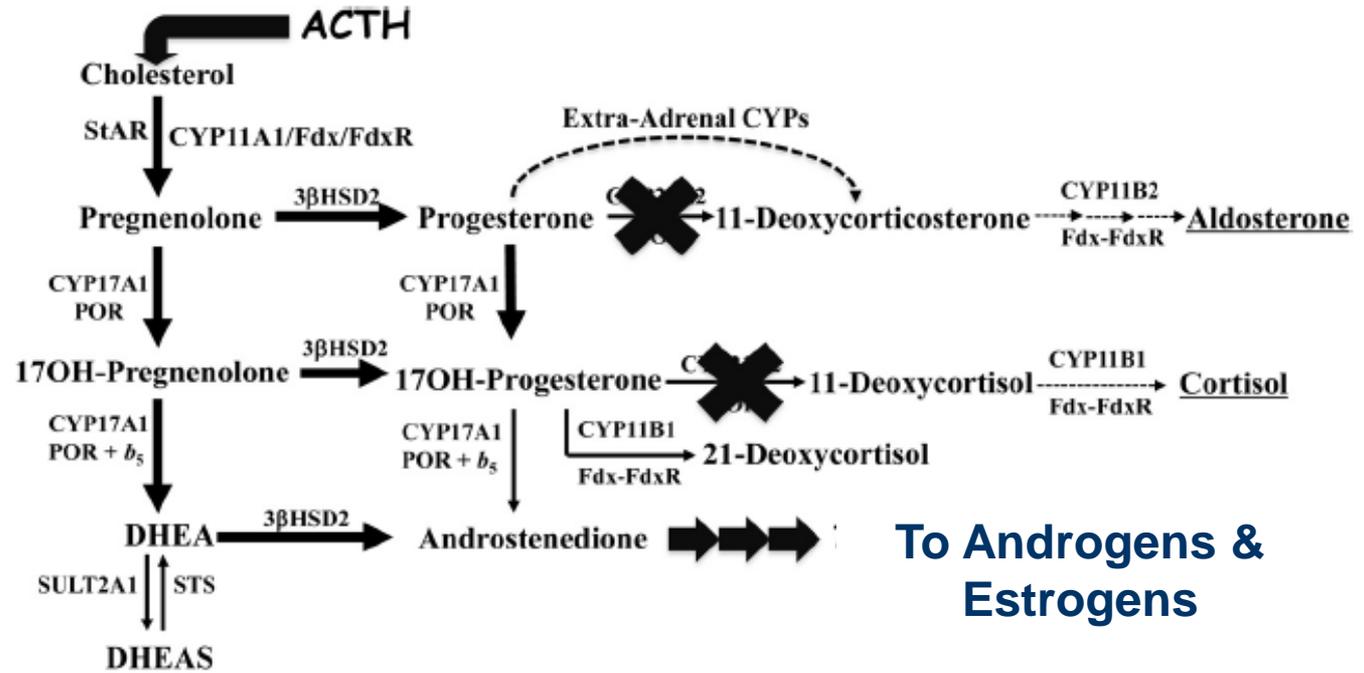
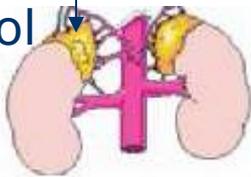


CRH



ACTH

Cortisol

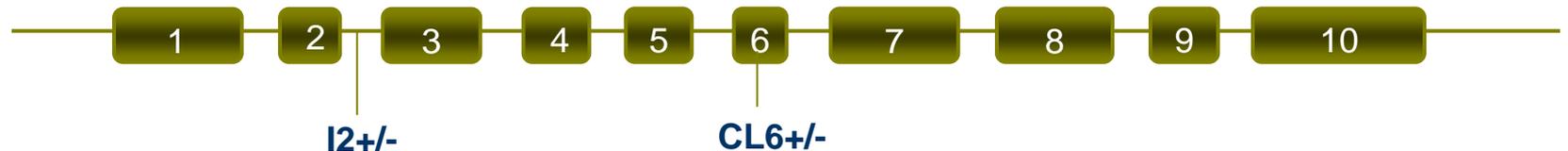


negative feedback

Caso clinico ...

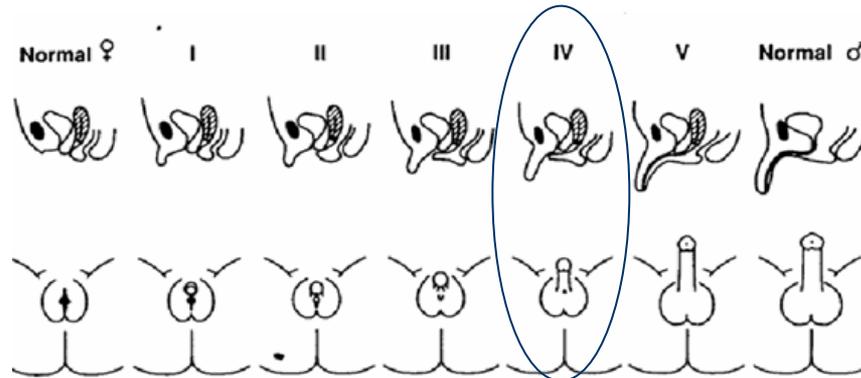
Giunge all'attenzione della U.O. di Endocrinologia una donna caucasica di 43 anni inviata dalla U.O. di Pediatria dello stesso Ospedale nel contesto di un progetto di transizione recentemente attivato.

La donna è affetta da iperplasia surrenale congenita da deficit di 21-idrossilasi forma classica (CL CAH) con perdita di sali



Note anamnestiche

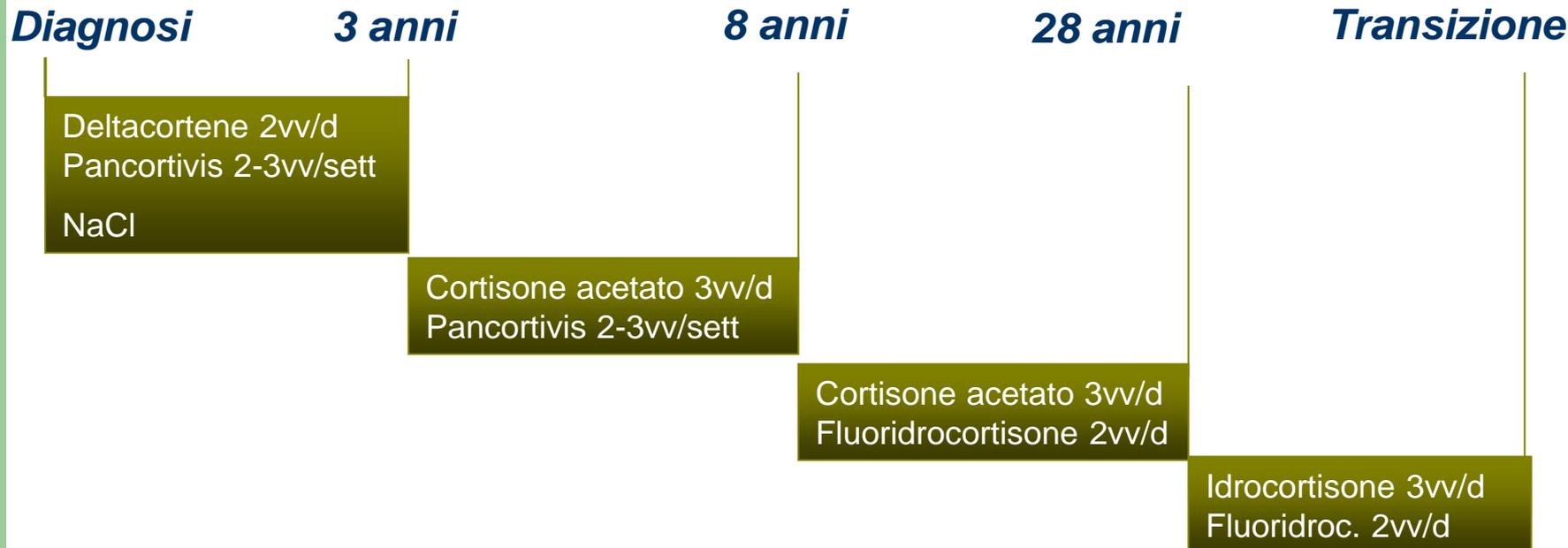
Diagnosi di CL CAH nei primi giorni di vita per presenza di ambiguità dei genitali (Prader IV)



e crisi da “perdita di sali”. Ricoverata alla nascita per ittero (bilirubina 18%; exanguinotrasfusione per incompatibilità ABO)

Note anamnestiche

La paziente viene presa in carico dalla U.O. di Pediatria (1967) ed inizia un trattamento specifico:



Domanda 1. Come impostereste il follow-up in età pediatrica?

Risposta

1. Valutazione a scadenza semestrale con esami ogni volta e visita una volta/anno ?
2. Valutazioni periodiche bimestrali con visita e annuali con esami ?
3. Valutazioni a periodicità variabile con esami e visite dipendenti dell'età ?

Domanda 1. Come impostereste il follow-up in età pediatrica?



TRANSIZIONE



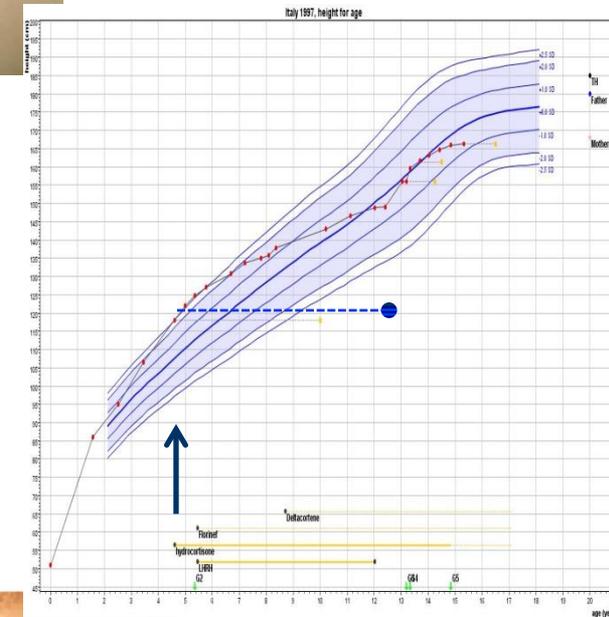
Age	Nascita – 8/9 anni	8/9-16/18 anni	>16/18 anni età adulta
Obiettivi Clinici	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi precoce • Determinazione del sesso di crescita • Gestione chirurgica • Crescita e sviluppo • Prevenzione dell'ipoglicemia e delle crisi surrenaliche 	<ul style="list-style-type: none"> • Crescita e sviluppo • Pubertà • Aspetti psicosessuali • Aderenza alla terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ovaio policistico(♀) • Irsutismo (♀) • «Adrenal rest» • Fertilità • Aspetti psicosessuali • Obesità • Resistenza insulinica • Complicanze cardiovascolari • Osteoporosi
Terapia	<p>Idrocortisone fludrocortisone</p>		<p>Glicoc. A lunga durata Fludrocortisone Contraccettivi orali con o senza antiandrogeni (♀) Farmaci per la fertilità</p>



Discussione punto 1

- **Presentazioni più probabili:**

- periodo neonatale
 - femmina virilizzata
 - crisi di perdita di Sali e/o deficit accrescimento ponderale (più facilmente maschio)
- Periodo prepuberale
 - Pubarca precoce
 - Crescita accelerata
 - Età ossea avanzata
- Periodo adolescenziale
 - Amenorrea primaria
 - Irsutismo
 - Ipoplasia ghiandola mammaria



Domanda 1. Come impostereste il follow-up in età pediatrica?

Presentazione neonatale

- Endocrinologo Pediatra
 - Conferma diagnosi
 - Analisi biochimiche e molecolari
 - Inizio terapia con glico- e mineral-corticoidi
 - Equilibrio idroelettrolitico (se forma «PS»)
- Chirurgo pediatra/urologo
 - Valutazione virilizzazione genitali
 - Decisione sesso di crescita (raramente problematico)
- Psicologo
 - Assistenza familiare
 - Associazioni di supporto



I neonati con genitali ambigui devono essere considerati un'emergenza medica che richiede attenzione ed esperienza

- **La causa più comune di genitali ambigui nel neonato è l' ISC classica**
- **La causa più comune di ISC è il deficit di 21-idrossilasi**
- **2/3 di questi pazienti sono affetti da perdita di sali**

- **I neonati sono particolarmente vulnerabili a:**
 - **ipovolemia**
 - **alterazioni degli elettroliti**
 - **ipoglicemia**

- **Aumentata mortalità ,soprattutto nei maschi**

- **Nonostante l'inizio di terapia ormonale sostitutiva e di educazione alla famiglia, l'8% dei pazienti ha sperimentato ipoglicemie nel primo anno di vita.**

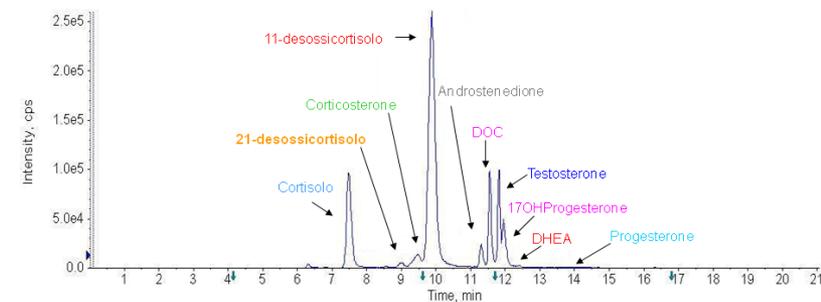
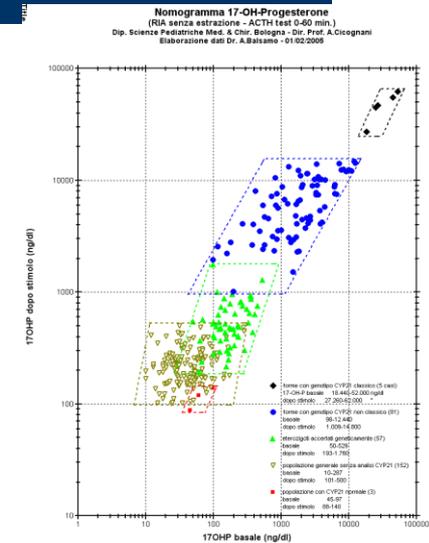




Follow-up neonatale

valutazione diagnostica I

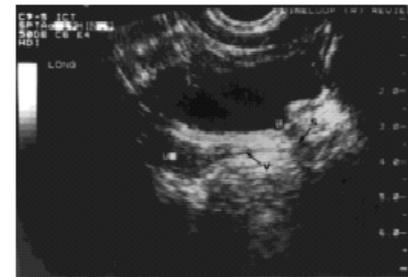
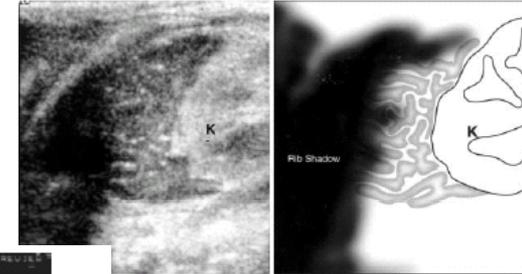
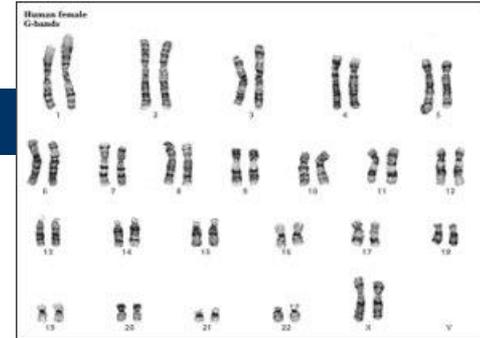
- **Concentrazioni molto elevate di 17-OH-progesterone (>250 nmol/L=83 ng/ml) in un prelievo eseguito a random è diagnostico per deficit classico di 21-idrossilasi .**
 - Pazienti con PS hanno generalmente livelli più elevati di SV
- **Altri steroidi con concentrazioni plasmatiche più elevate nel deficit di 21-idrossilasi comprendono: Testosterone, Androstenedione, ACTH, PRA o Renina;**
 - 11-desossicortisolo e DOC quando si sospetta un deficit di 11-idrossilasi
- **Altri steroidi precursori (21-desossiF) possono essere misurati nel plasma (LC-MS/MS) o urine (GC+MSS)**





Follow up neonatale vautazione diagnostica II

- **Cariotipo**.....
sequenze specifiche Y (PCR o FISH)
- **Ecografia di:**
 - surreni.....
 - Genitali interni.....
- **Genitografia**
 - Cistografia minzionale
 - Vaginografia.....





Screening neonatale

per il deficit di 21-idrossilasi

Vantaggi: minimizza il ritardo nella diagnosi, soprattutto nei maschi, e riduce la morbilità e la mortalità per crisi surrenaliche.

- **PROBLEMA:** la maggioranza dei neonati “stressati” per altre malattie o nati prematuri, mostrano alti livelli di 17-OH-P senza avere difetti congeniti della steroidogenesi surrenalica.
- **PROBLEMA:** ≈10% dei neonati con deficit severo e la maggioranza delle forme NC possono mostrare bassi livelli di 17OH-P nelle prime 48-72 ore di vita.
- **SOLUZIONE:** soglie di 17-OH-P basate su peso neonatale o età gestazionale; dosaggio contemporaneo di cortisolo!
- **SOLUZIONE:** prelevare un secondo campione a 14 gg di vita!

La Spettrometria in Tandem Mass può migliorare sia la sensibilità che la specificità di tale tipo di screening

Quando la definizione del difetto è poco chiaro, l'analisi genetica molecolare può aiutare nella diagnosi.



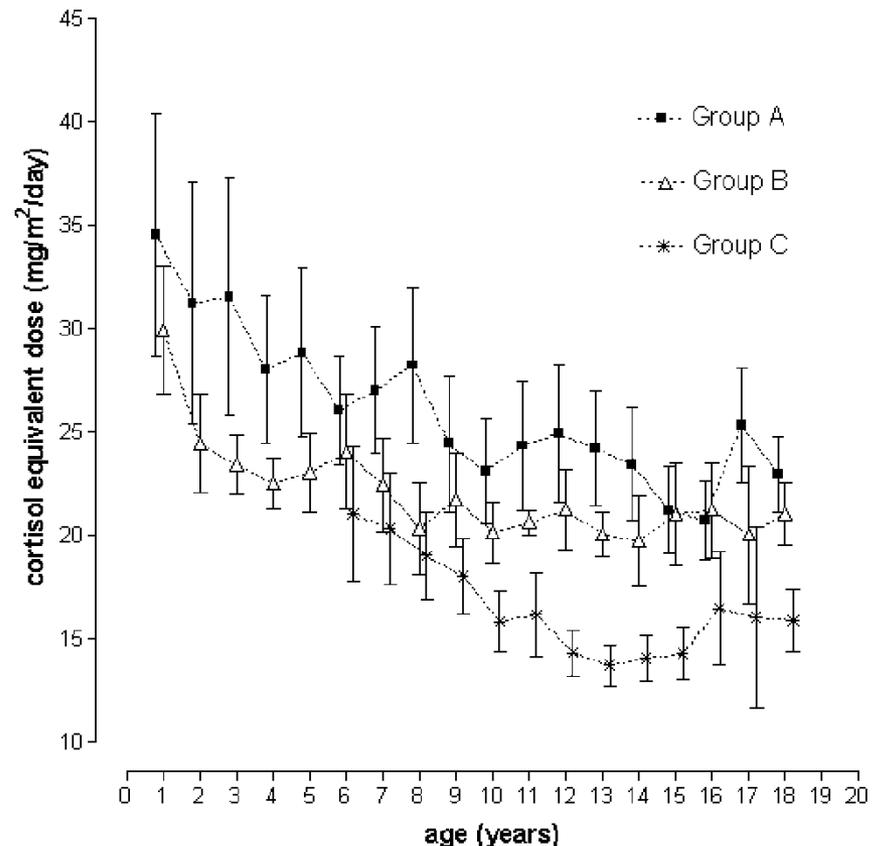
Trattamento neonati/bambini

- L'obiettivo terapeutico dovrebbe tendere a trovare la minima dose di glicocorticoidi che riesca a mantenere sia concentrazioni accettabili di ormoni corticali surrenalici che un accettabile tasso di crescita lineare del bambino.



Trattamento con glicocorticoidi (neonato/bambino)

- **Idrocortisone suddiviso in due o tre dosi giornaliere**
 - Cortisone acetato non raccomandabile
- **10-20 mg/m²/die**
(secrezione fisiologica di F ~6-8 mg/m²/die);
- **Poiché la clearance dello Idroc. ↓ durante le ore serali, non è consigliabile caricare alla sera la dose giornaliera più elevata**



Discussione punto 1

- principio fondamentale dell'assistenza ISC:
 - ottimizzazione della terapia sostitutiva glicocorticoide e mineralcorticoide
 - controllo eccesso di androgeni

secondo le necessità individuali, che certamente cambiano con l'età e lo stile di vita.

Timing di follow-up in età evolutiva

Nel bambino, l'aderenza ad un regime terapeutico modellato con cura è in grado di ottimizzare l'accrescimento e la maturazione puberale, sebbene pubertà precoce e bassa statura siano ancora frequenti.

Joint LWPES/ESPE CAH Working Group.Consensus statement . J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4048–4053.

Periodo	frequenza	routine	Esami biochimici aggiuntivi	Esami strumentali
neonato	A 3 gg di vita	Screening o basi	No	Se ♀ eco-pelvi; cistovaginografia (2-3 m)
1° anno	3 mesi	Si	No	No
Prepuberale (2-8/9 aa)	6 mesi	Si	3, 6 , 8 aa	Ecopelvi (8); eco testicoli (9)
Puberale (8/9-16/18 aa)	4 mesi	Si	12, 15 aa	Ecopelvi; ecotesticoli; Osteosonografia
Post adolescenziale	6-12 mesi	Si	Ogni 2 anni	Eco pelvi e testicoli 1 v/anno; Osteosonografia ogni 2-3 aa; DEXA

Domanda 2. Quali sono gli outcomes della terapia in età pediatrica?

Risposta

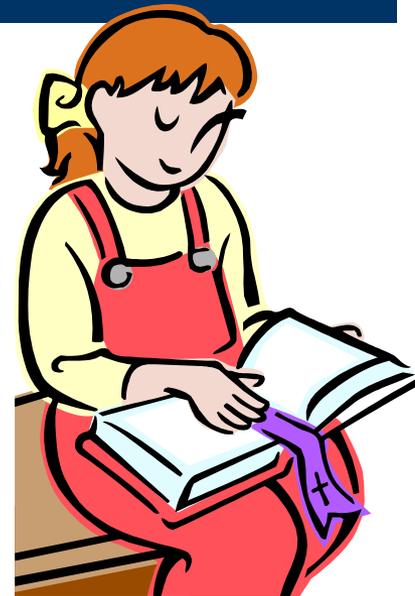
1. Mantenere il percentile staturale riscontrato alla presa in carico del bambino; evitare l'insorgere di una pubertà precoce "vera" e di crisi surrenaliche in situazioni "stressanti";
2. Mantenere durante tutto il periodo di crescita i livelli ormonali surrenalici nei limiti della norma;
3. Mantenere una crescita in linea con il bersaglio familiare, evitando sia l'iperandrogenismo che l'ipercortisolismo; prevenire crisi surrenaliche in situazioni "stressanti".



Management (neonati/bambini)

- I parenti e/o i pazienti devono avere l'opportunità di ricevere una consulenza psicologica appropriata all'età e al sesso all'epoca della diagnosi iniziale e successivamente.
- Nelle pazienti con virilizzazione, è necessaria la chirurgia dei genitali esterni, anche se la filosofia e la pratica corrente su questo aspetto sono in evoluzione, e perfino controverse.

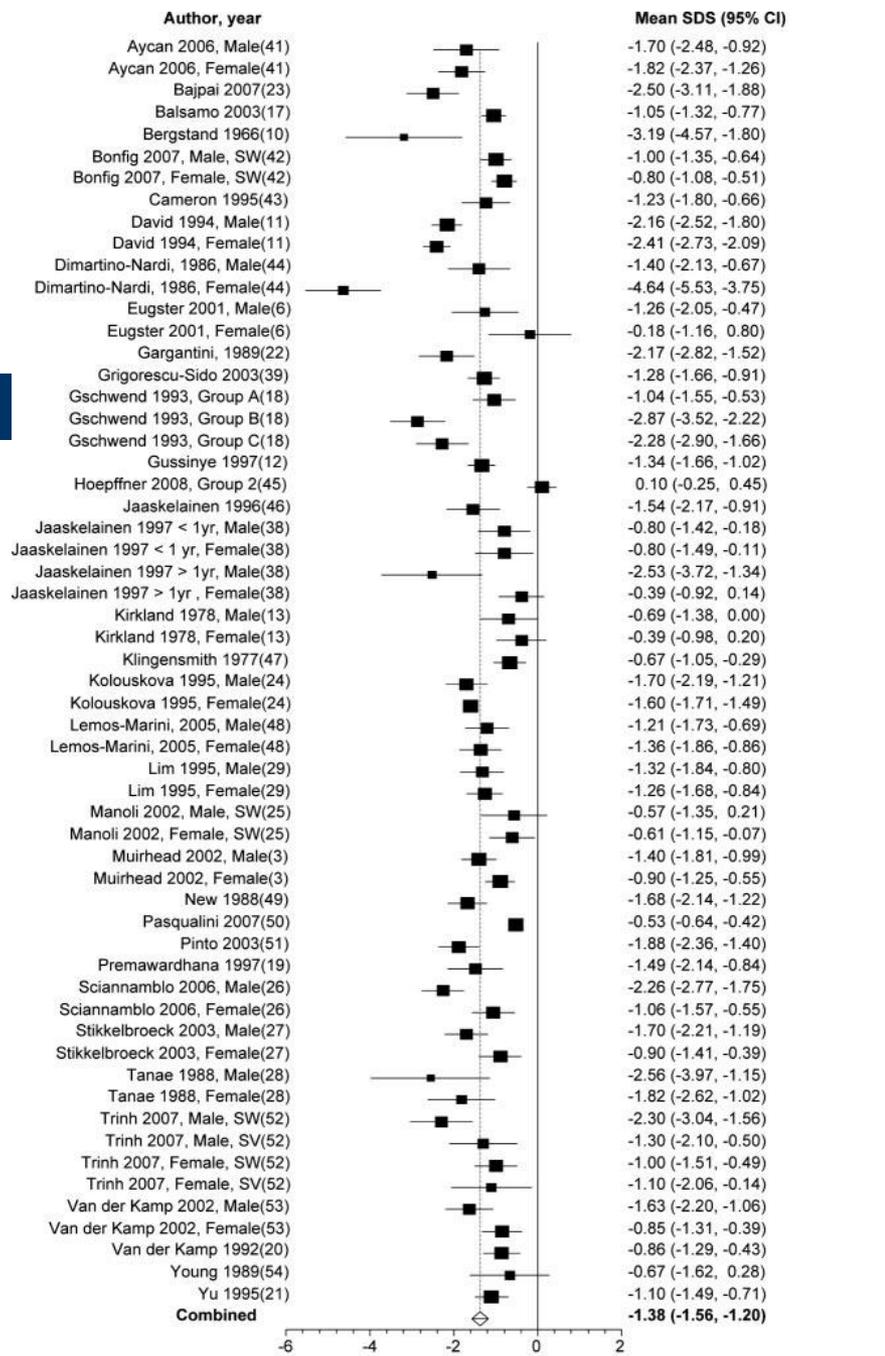
Periodo infantile prepuberale



Nel considerare la gestione del periodo prepuberale, la crescita corporea costituisce uno dei problemi più rilevanti.

Random-effects meta-analysis of final height SDS. (Kuthusama et al; JCEM 2010)

- Una recente meta-analisi ha mostrato che l'altezza adulta media dei pazienti con ISC classica era di circa 1.4 DS (10 cm) al di sotto della media generale della popolazione
- il trattamento durante i primi 2 anni di vita e durante il periodo puberale sono i fattori più importanti che influenzano il risultato staturale finale
- - migliore statura adulta nei pazienti diagnosticati e trattati più precocemente
 - scarso risultato accrescitivo allorchè dosi ↑ di glicocorticoidi sono state utilizzate nei primi 2 anni di vita
 - Complicazione da pubertà precoce centrale, che si sviluppa allorchè la diagnosi di ISC è ritardata



Periodo Puberale



Nonostante terapia sostitutiva e compliance ottimali, spesso il controllo della ISC classica alla pubertà è inadeguato



Management puberale



Problemi

- **Alterazioni nella farmacocinetica del cortisolo**
 - aumentata clearance
 - aumentato volume di distribuzione
 - emivita invariata
- **Aumentata sensibilità del recett. androgenico**
 - scarso spurt accrescitivo
 - progressione rapida dell'età ossea

Proposte risolutive

- **Combinazione di dosi di Idrocortisone durante il giorno con una dose notturna di prednisone in modo da sopprimere il rialzo notturno dell' ACTH**



Trattamento puberale



- **Idrocortisone (12-18 mg/m²/die) suddiviso in due o (meglio) tre dosi**
- **Glicocorticoidi con emivita prolungata**
 - **Prednisone/prednisolone (5.0-7.5 mg/die in due somministrazioni)**
 - **Desametazone (0.25-0.5 mg/die al momento di andare a letto o diviso in due dosi)**

Glicocorticoide	F equivalenza per interferenza accrescimento osseo	F equivalenza per potere antiinfiammatorio
Idrocortisone	1	1
Cortone acetato	0,8	0,8
Prednisone	5	4
Prednisolone	6	4
Desametazone	70	30



Monitoraggio della dose (glucocorticoidi)

- **I criteri biologici per ottimizzare il trattamento sono controversi**

- **Alcuni autori usano principalmente parametri clinici**

- Velocità di crescita
- Età ossea

- **Altri misurano principalmente i livelli ormonali**

- 17-OH-P serici o salivari
- androstenedione
- Testosterone
 - 3α -androstenediolo

- **17-OH-P**

- Dovrebbe essere mantenuto in un range ragionevole al mattino prima della dose terapeutica (30-100 nmol/L)
- Dovrebbero essere mantenute variazioni nictemerali e al nadir i valori dovrebbero essere <10 nmol/L

- **Testosterone**

- Dovrebbe essere mantenuto all'interno del normale range dell'età nei bambini prepuberi e nelle bambine di ogni età; nei maschi puberi T e LH/FSH indicano se il trattamento è ben controllato

- **Androstenedione**

- Dovrebbe essere mantenuto nel normale range sia per i maschi che per le femmine; nelle femmine puberi A e LH indicano il rischio per lo sviluppo di sindrome dell'ovaio policistico

Monitoraggio della dose (mineralcorticoidi)

- **Livelli ormonali**

- Renina (PRA)
- Aldosterone

- **Elettroliti**

- potassio
- sodio

- **Pressione arteriosa**

Dovrebbero rientrare nei normali valori per l'età, ma non al di sotto, per evitare il sovradosaggio

valutazione routinaria

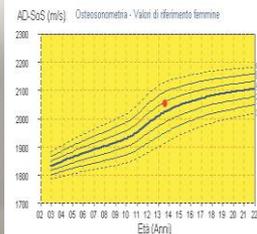
Dosaggi dell' ACTH e di alcuni steroidi all'età di 14 aa (post menarca)

Terapia : CA 12.5+18.75+18.75 mg/die; F 0.05 mg/die
ACTH 70 pg/mL;

Ormone	Valori (ng/mL)	Intervallo di riferimento (ng/mL)
17OH-Progesterone	1.500	0.161-0.947
Androstenedione	-	0.277-1.638
Testosterone	0.100	0.104-0.454
Progesterone	1.600	0.049-25.830
PRA	2.3	1.5-3.6 ng/ml/h

Monitoraggio rischio in età evolutiva

- **Monitoraggio rischio metabolico da possibile ipercorticismo iatrogeno:**
 - **Rischio cardiovascolare ?**
 - Tendenza all'obesità, displipidemia
 - Aumentata resistenza insulinica
 - Aumentato spessore dell'intima/media vascolare
 - ipertensione arteriosa
 - **Rischio per osteoporosi/osteopenia ?**
 - ridotti livelli di densità minerale ossea
 - alterati livelli dei markers del metabolismo osseo

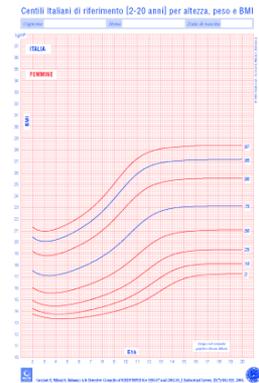
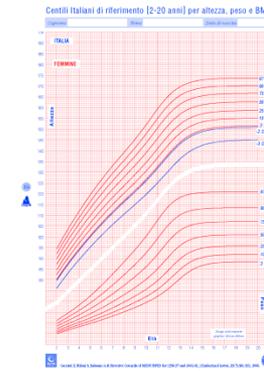


Dosaggio anti stress e crisi surrenaliche



I pazienti con ISC classica non possono produrre quantità sufficienti di cortisolo in risposta allo stress fisico e necessitano di dosi farmacologiche di idrocortisone in situazioni quali malattie febbrili, interventi chirurgici e traumi maggiori.

Note anamnestiche



La paziente effettua controlli ogni 3 mesi fino all'anno di età, ogni 6 mesi in età pre-puberale e ogni 4 mesi in fase peripuberale/adolescenziale.

I controlli prevedono routinariamente:

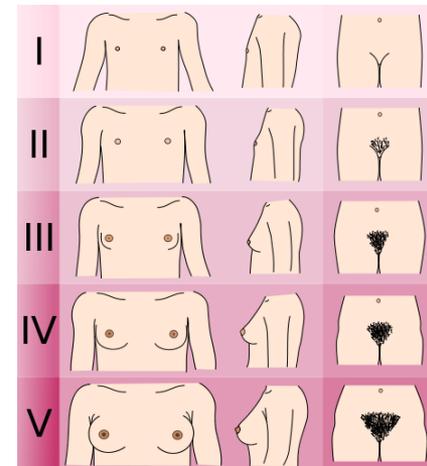
1. Visita medica:

1. peso, altezza, valutazione puberale (Tanner), pressione arteriosa.

2. Esami biochimici:

1. 17OH-progesterone, Δ 4-androstenedione, ACTH, testosterone, sodio, cloro, potassio, PRA

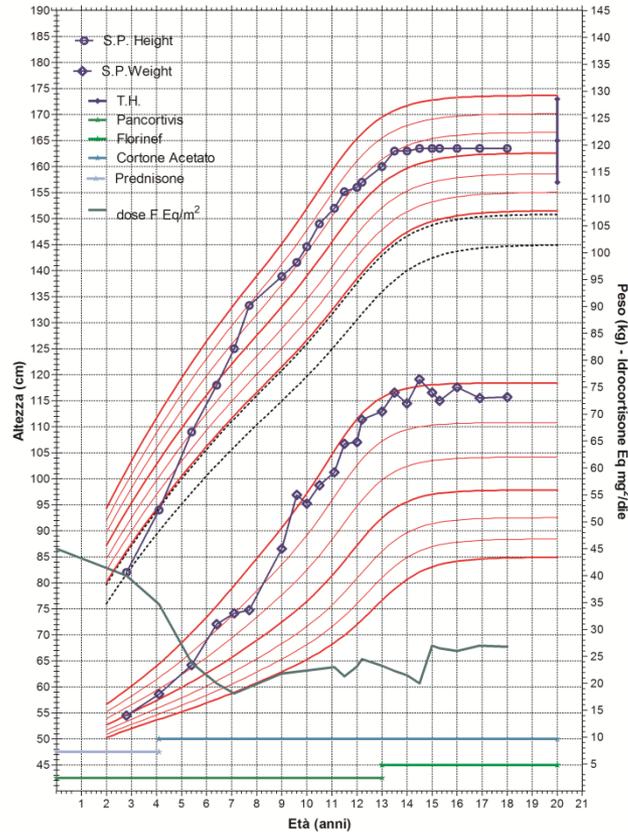
3. Età ossea



Note anamnestiche

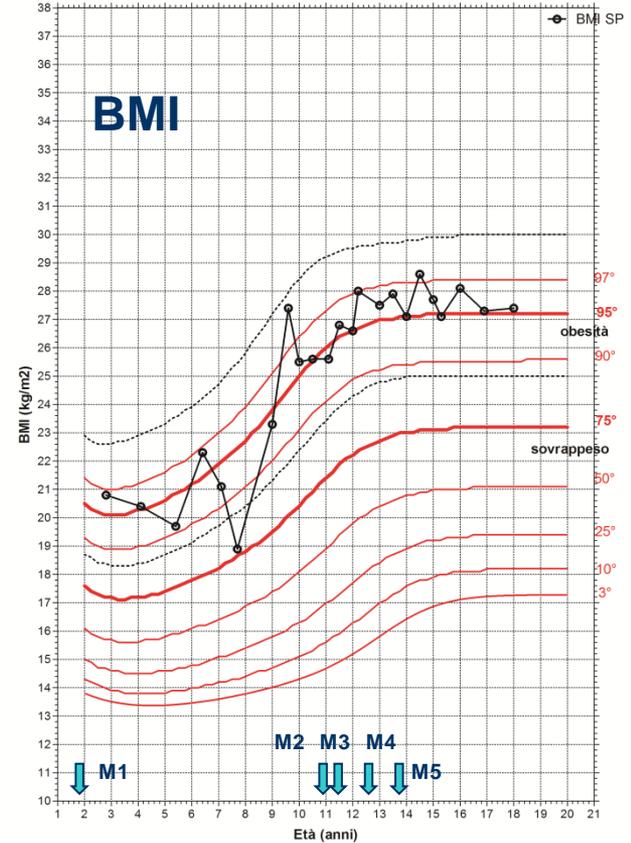
Centili Italiani di riferimento (2-20 anni) per altezza, peso e BMI
(femmine ITALIA)

(Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of ISPED for 1995-96 and 2002-03, JB, 2006)

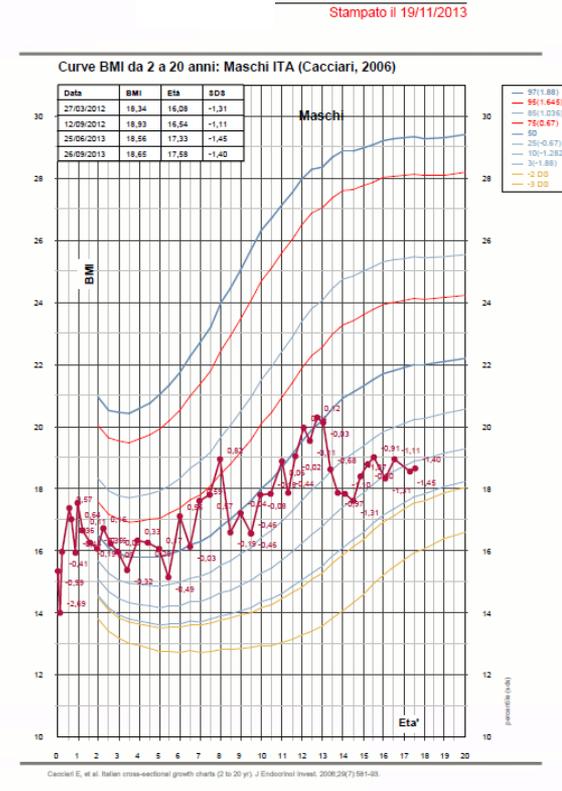
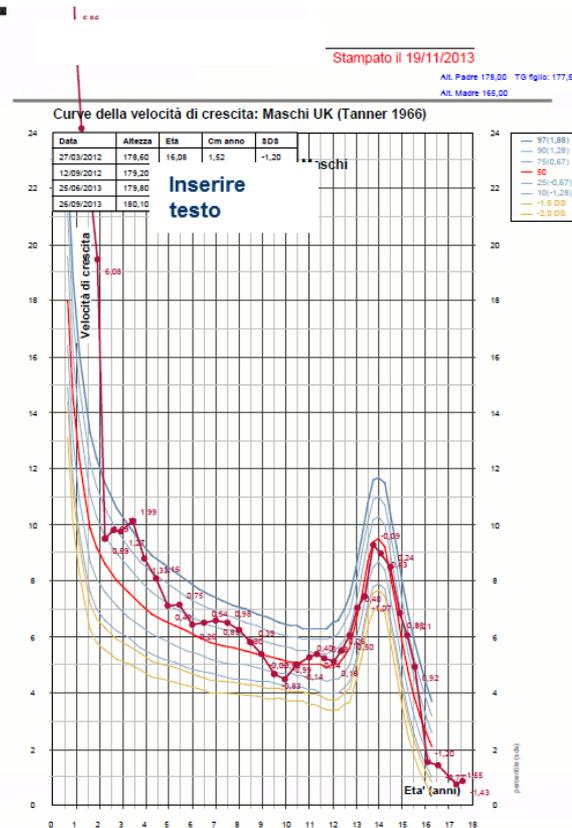
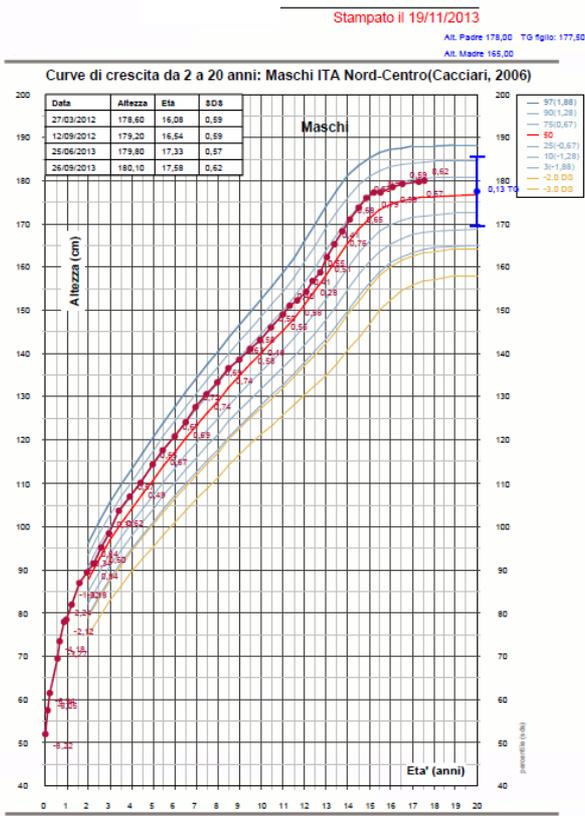


Centili Italiani di riferimento (2-20 anni) per altezza, peso e BMI
(femmine ITALIA)

(Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of ISPED for 1995-96 and 2002-03, JB, 2006)

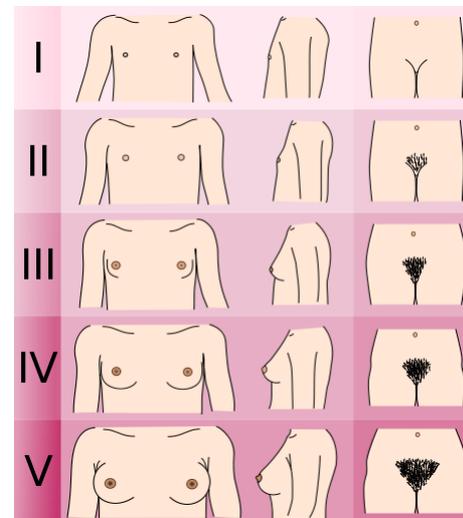


Outcome auxologico ottimale con follow-up attuale



Note anamnestiche

Menarca a 13 anni; successiva eumenorrea
Tanner V a 14,5 anni



Un aborto spontaneo (primo trimestre) a 25 anni

Una gravidanza fisiologica a termine (parto spontaneo e neonato in buona salute) a 27 anni

Domanda 3. Avreste richiesto il counselling genetico?

Risposta

- 1. No, perché il rischio di generare figli ammalati è minore del 10%;**
- 2. No , perché le mutazioni di cui PS era portatrice avrebbero determinato al massimo un portatore di mutazione severa;**
- 3. No , perché l'analisi del gene CYP21A2 nel partner era risultato normale;**

Esempi di situazioni a rischio

- **Caso indice con FORMA CLASSICA:**

– mut grave / mut grave

Padre: mut grave / norm

Madre: mut grave / norm



**Indicazione a terapia e
diagnosi prenatale**

- **Genitore con FORMA NON CLASSICA:**

– mut lieve / mut grave



Valutare partner

- **Genitore con FORMA NON CLASSICA**

– mut lieve / mut lieve



**Non indicazione a terapia e
diagnosi prenatale**

Probabilità di figli affetti nell'unione tra individuo "affetto"/partner a rischio non noto

Probabilità di un individuo con **forma classica** di avere un figlio affetto da forma classica

1:125

1:250

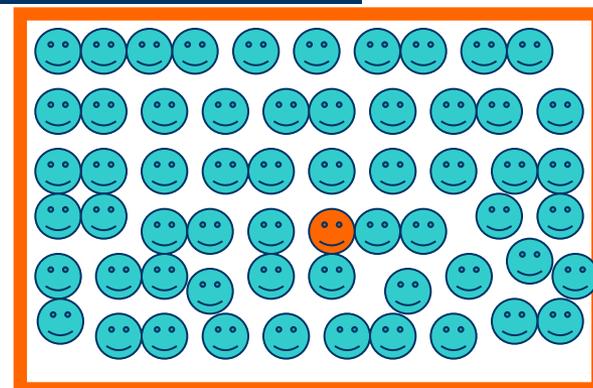
Probabilità di un individuo con **forma non classica** (eterozigote composto con mutazione severa) di avere un figlio affetto da forma classica

Frequenza dei portatori sani di deficit di 21-idrossilasi nella popolazione generale



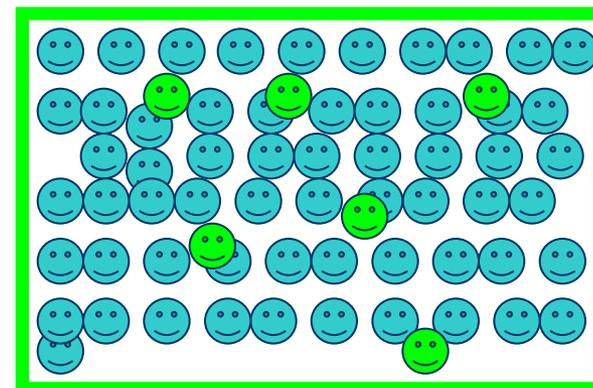
Affetti da FORMA CLASSICA
1:15.000

“PORTATORE SANO”
Forme Classiche 1:60



FORMA NON CLASSICA
1:1.000

“PORTATORE SANO”
Forme Non Classiche 6:60

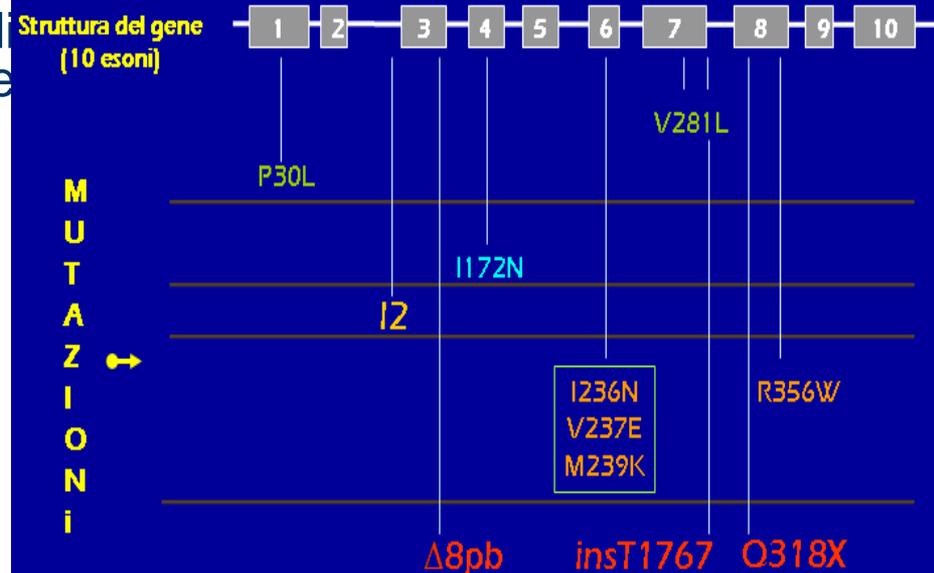


Che cosa rende "difettoso" il gene della 21-idrossilasi?



- Sono le alterazioni del gene **CYP21A2** che determinano un enzima non funzionante;
- Genetica molecolare in grado di individuare queste specifiche alterazioni, definite **mutazioni**;
- Riproduzione schematica del gene con le 10 parti attive che si chiamano esoni;
- Nella parte inferiore le mutazioni più frequentemente individuate al suo interno.

MUTAZIONI più comuni del gene CYP21A2



Domanda 3. Avreste richiesto il counselling genetico?

Risposta

Nel caso specifico è stato tipizzato il gene CYP21A2 del partner che è risultato normale. Non è stato pertanto richiesto il counselling genetico.

Alla transizione

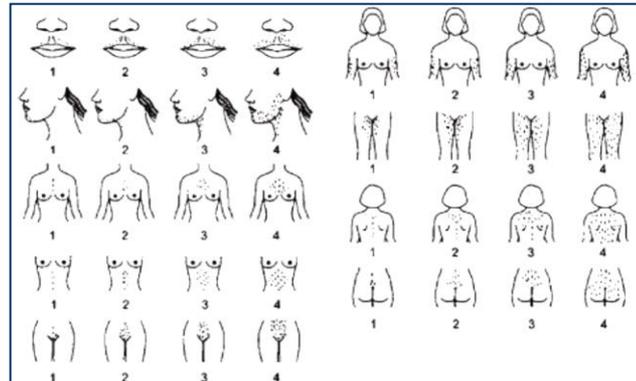
Peso corporeo: 94.5kg

BMI: 36.4kg/m²

Circonferenza vita: 103cm

Pressione arteriosa: 140/90mmHg

Non presenta irsutismo



Non presenta acanthosis nigricans

Non presenta stigmati cushingoidi

E' eumenorrica

Alla transizione

All' emocromo Hb=14.7g/dL ed HCT=46.2%

Glicemia=78mg/dL

Insulina=40 μ U/mL

HbA1c=5.6%

AST=10U/L

ALT=7U/L

Colesterolo HDL=60mg/dL

Trigliceridi=125mg/dL

Colesterolo LDL=89mg/dL

Sodio=143mmol/L

Potassio=4.9mmol/L

PRA=15ng/mL/h

Domanda 4. Quali altri accertamenti richiedereste?

Risposta

1. Nessuno
2. Il dosaggio dell' ACTH e di alcuni steroidi
3. Il dosaggio dell' ACTH e di alcuni steroidi, la valutazione della BMD e della morfologia surrenale e gonadica, la misurazione dello spessore intima-media dei tronchi sovraortici

**Domanda
outcomes
adulta?**

**5. Quali sono gli
della terapia in età**

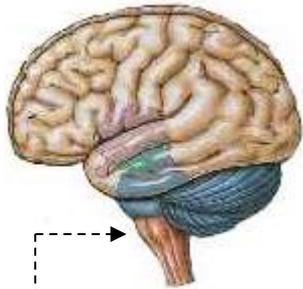
Risposta

1. Correzione dell'iperandrogenismo
2. Correzione del deficit gluco- e mineralcorticoide
3. Correzione dell'iperandrogenismo, del deficit gluco- e mineralcorticoide evitando l'ipercortisolismo

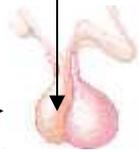
Domanda 6. Come impostereste il follow-up in età adulta?

Risposta

1. Il soggetto adulto con CAH non necessita di monitoraggio
2. Attraverso un monitoraggio clinico e di laboratorio, ma senza esami strumentali
3. Attraverso un monitoraggio clinico, di laboratorio e strumentale

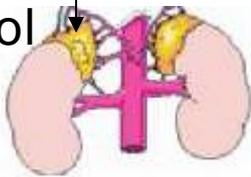


CRH

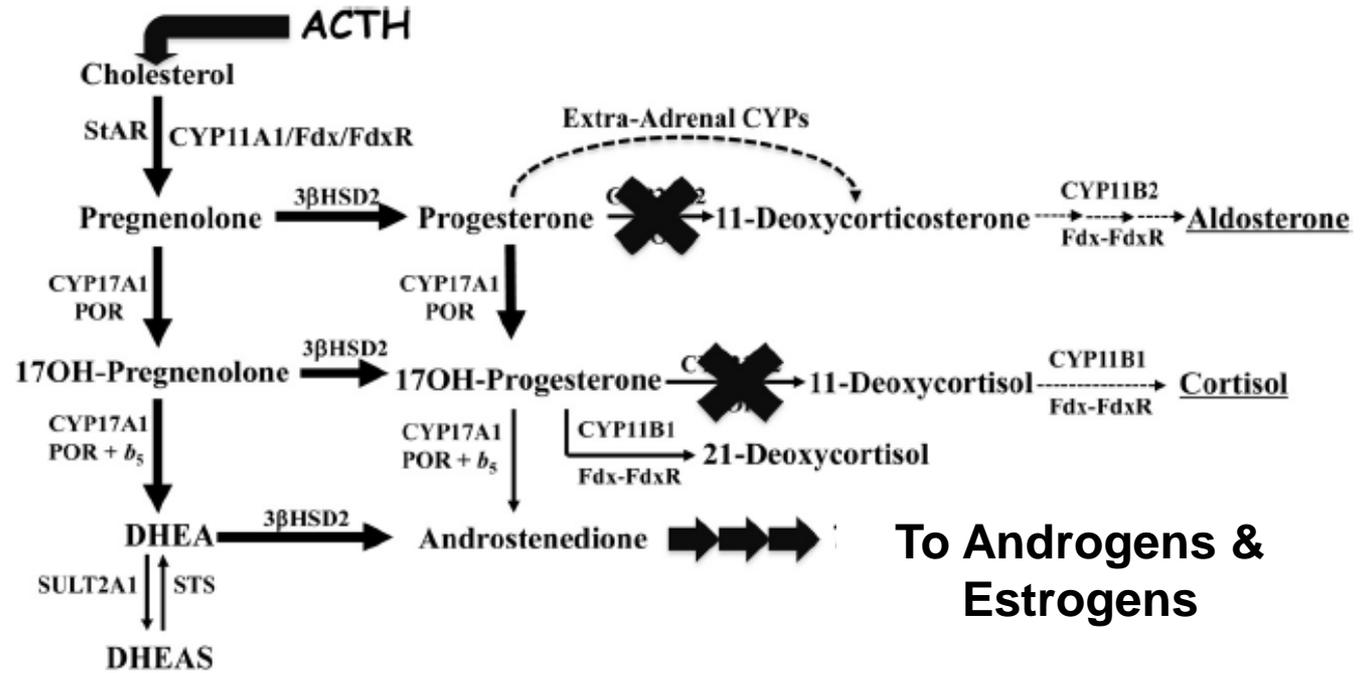


ACTH

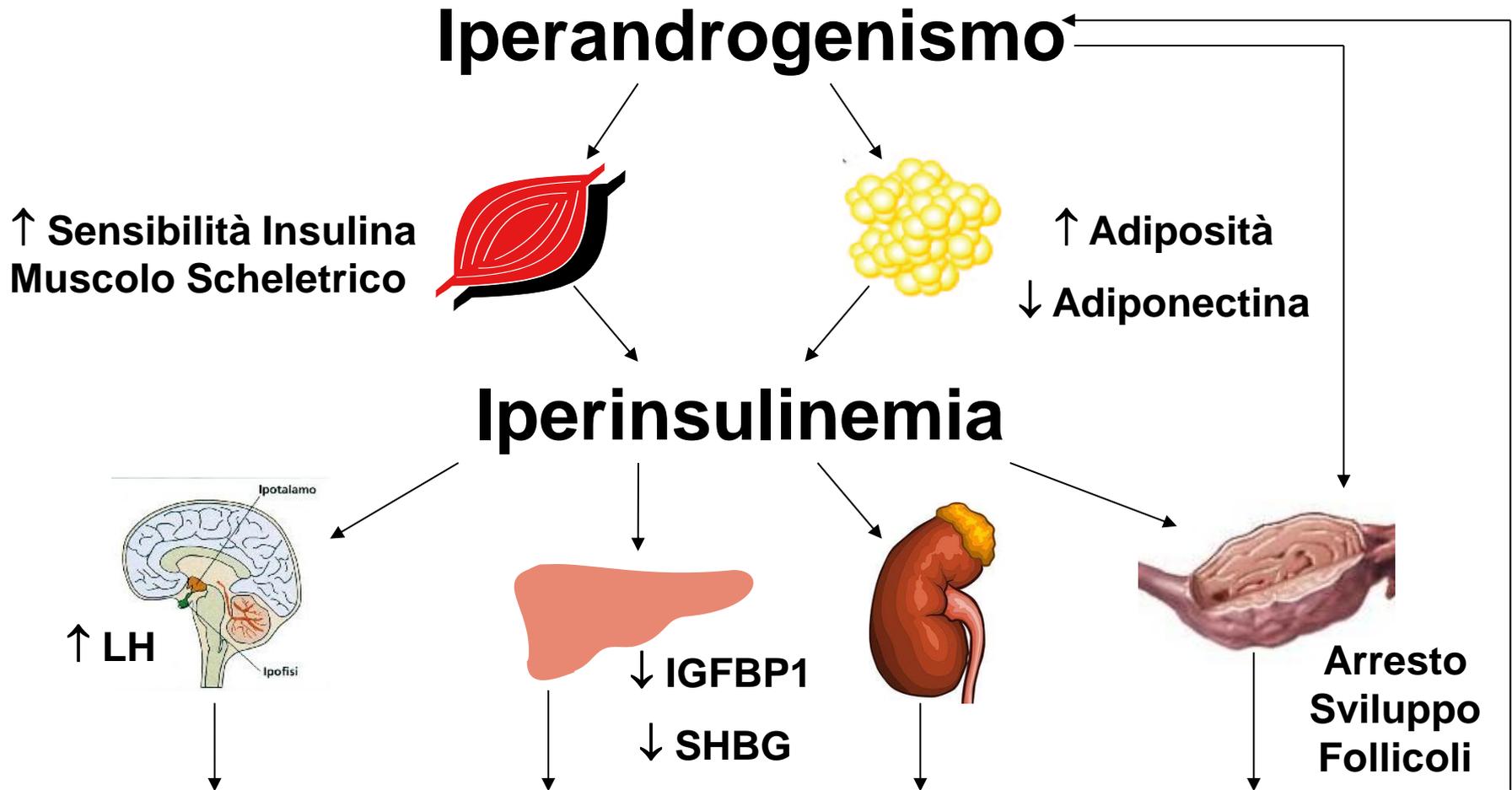
Cortisol

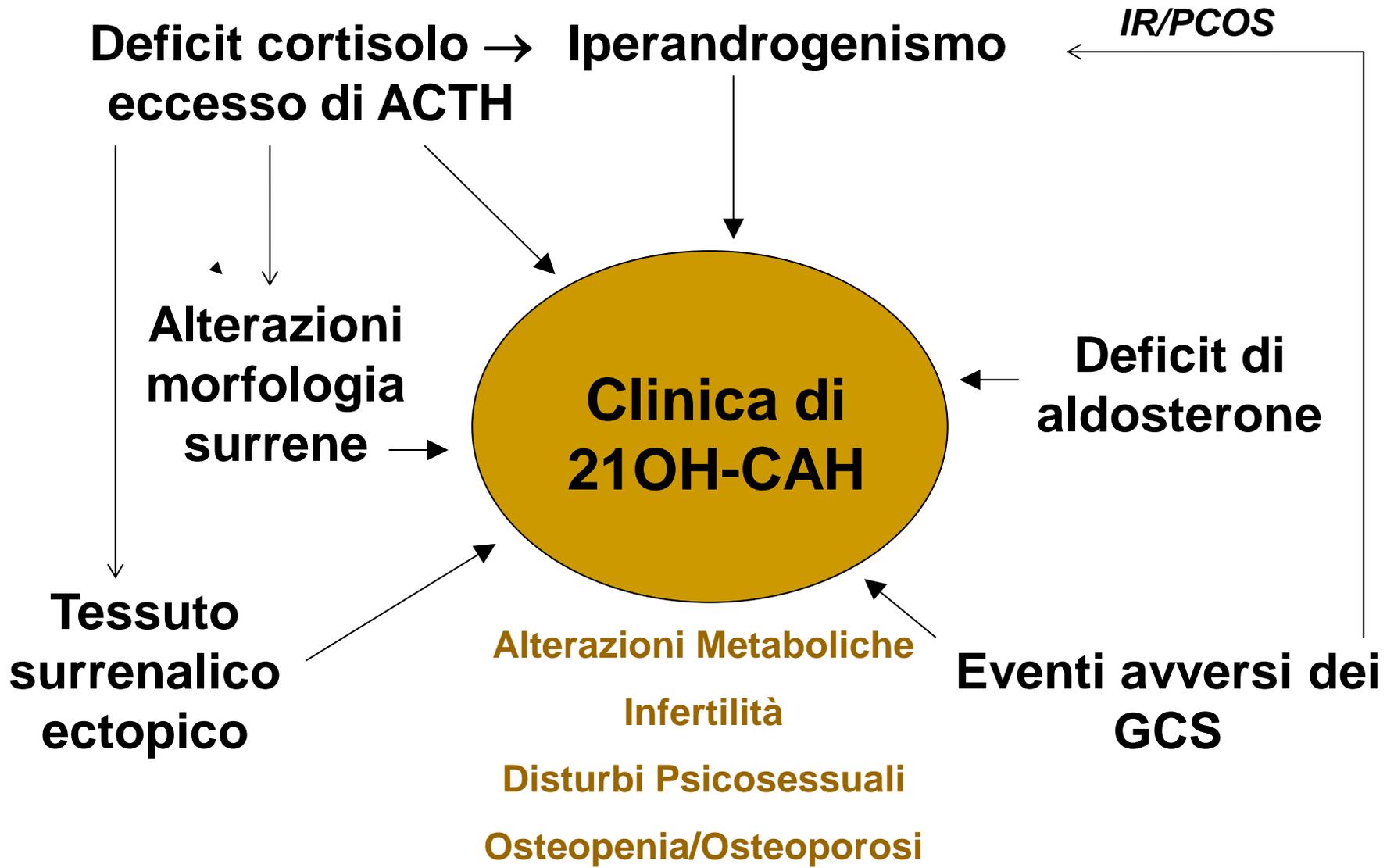


negative feedback



Iperplasia surrenale congenita e PCOS

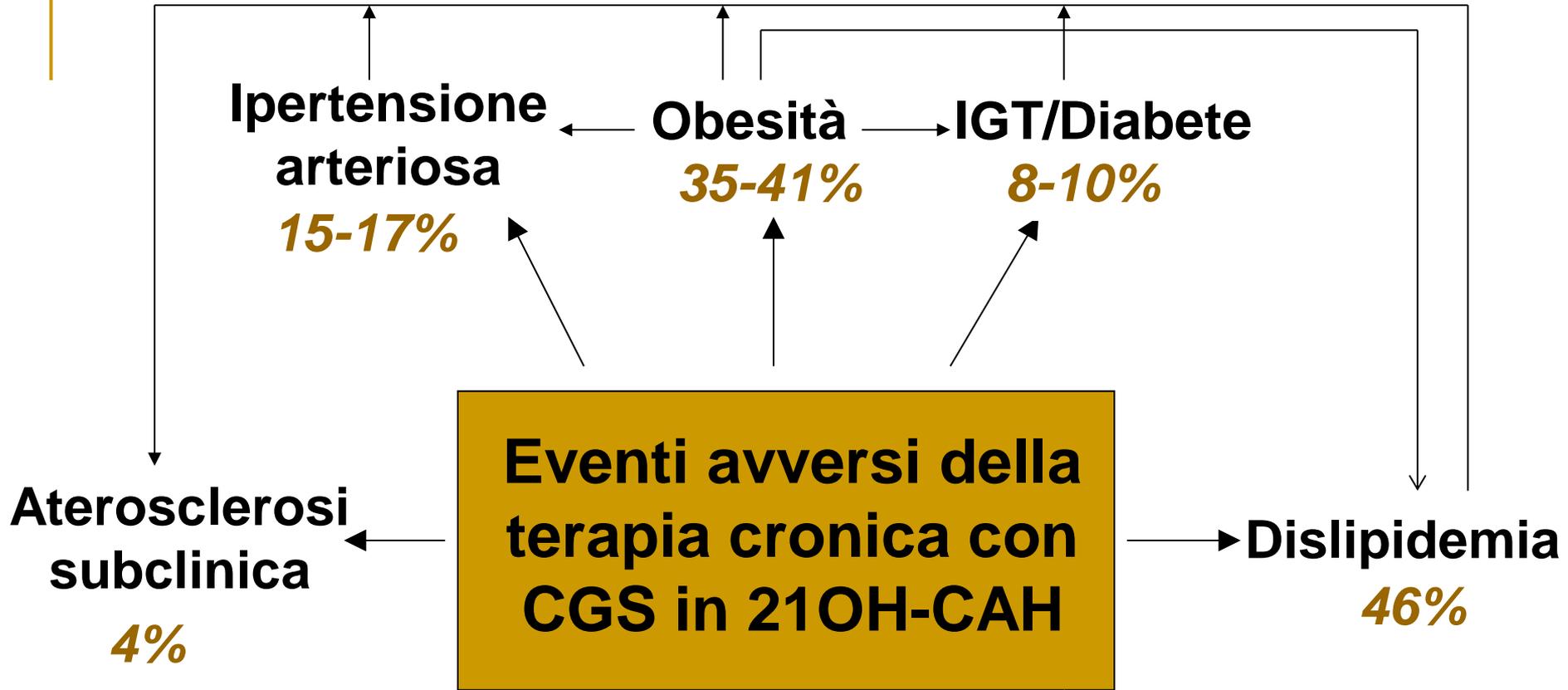




Morfologia Surrene ed Adrenal Rest nel 21OH-CAH adulto

Referenza	Disegno	Casi (n.)	Controlli (n.)	Iperplasia surrenale (%)	Adenoma surrenale (%)	Adrenal rest test. (%)
Reisch, 2010	Cross-sectional	26*	26	ND	15% vs. 3%	38.5% vs. 0
Nermoen, 2011	Cross-sectional	62*	-	58%	11%	11%
Gambineri, non publ.	Prospettico	45	-	38%	11%	2%

* Solo CCAH



Arlt, 2010

Chakhtoura, 2008

Falhammar, 2007

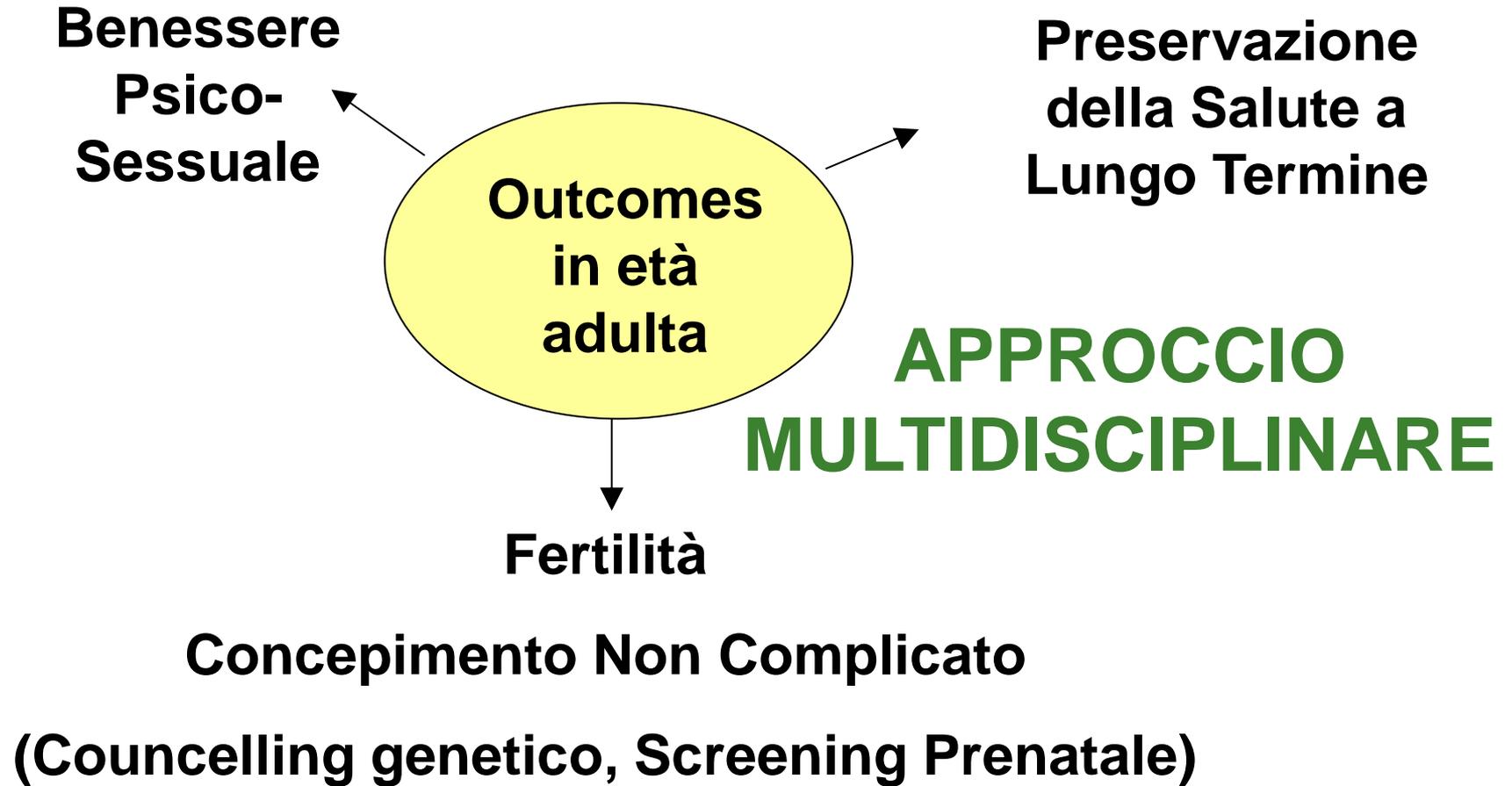
Falhammar, 2007

Finkelstein, 2012

Sciannamblo, 2006

Gambineri, non publ.

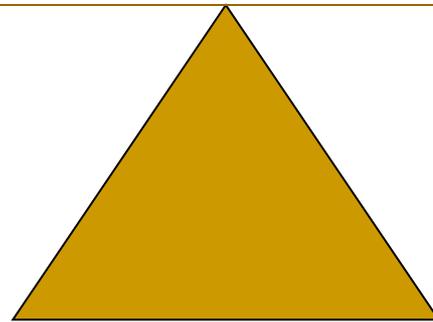
Outcomes del CAH-21OH in età adulta



Outcomes del CAH-21OH in età adulta

Correggere Iperandrogenismo
Correggere Deficit Glucocort.
Correggere Deficit Mineralcort.

Evitare Ipercortisolismo
Iatrogeno



Obiettivi Terapeutici

Follow-up del CAH-21OH in Età Adulta

	12 mesi	2-5 anni
<u>Esame Obiettivo</u> : peso, altezza, circ. vita, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, segni di iperandrogenismo, palpazione testicoli	x	
<u>Dosaggio di Laboratorio</u> : Sodio, Potassio, PRA, Emocromo, 17OH-P, A, T, DHEA, P ACTH, LH, FSH, Lipidi, glicemia, HbA1c esame urine	x	
Ecografia testicolare ed eventuale spermogramma	x	
Ecografia pelvica		Sec. Nec.
TC surreni		Sec. Nec.
Ecocolor doppler carotideo		Sec. Nec.
DEXA rachide e femore		x

Monitoraggio di Laboratorio in CAH-21OH in età adulta

Analita	Fisiologia	Obiettivi & Commenti
<i>Uomini e Donne</i>		
PRA	Volume plasmatico	Basso-Normale
Potassio	Sufficienza mineralcorticoide	Normale
Sodio	Sufficienza mineralcorticoide	Normale
17OHP	Altamente variabile	Non Basso-Normale
DHEA/DHEA-S	Principale androgeno surrenalico	Basso-Soppresso
T	Produzione androgenica totale	Normale
A	Riflette iperandrogenismo surrene	Da valutare con T
T/A	Riflette origine iperandrogenismo	♀ <2 in Fase Follicolare; ♂ <0.2
<i>Uomini</i>		
Gonadotropine	Integrità asse gonadico	Basso se Iperandrog. Surr.
Spermiogramma	Fertilità	Normale=controllo appropriato
<i>Donne</i>		
Progesterone	Surrene e Corpo Luteo	Normalizzare per Fertilità (<0.6ng/mL) in fase follicolare

Si richiedono:

- Dosaggio dell' ACTH e di alcuni steroidi
- TC surreni senza e con mdc
- Eco-color doppler tronchi sovraortici
- Holter pressorio 24h
- Ecografia pelvica
- DEXA rachide e femore

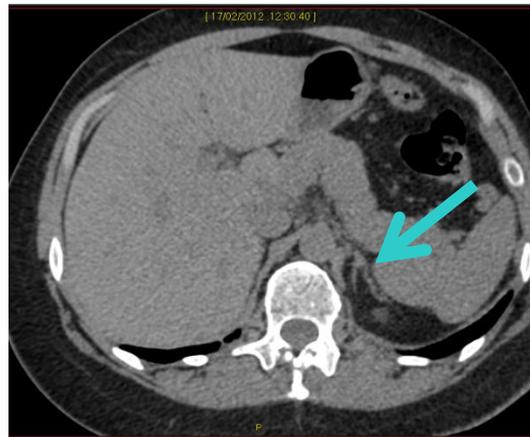
Dosaggio dell' ACTH e di alcuni steroidi

ACTH <5pg/mL

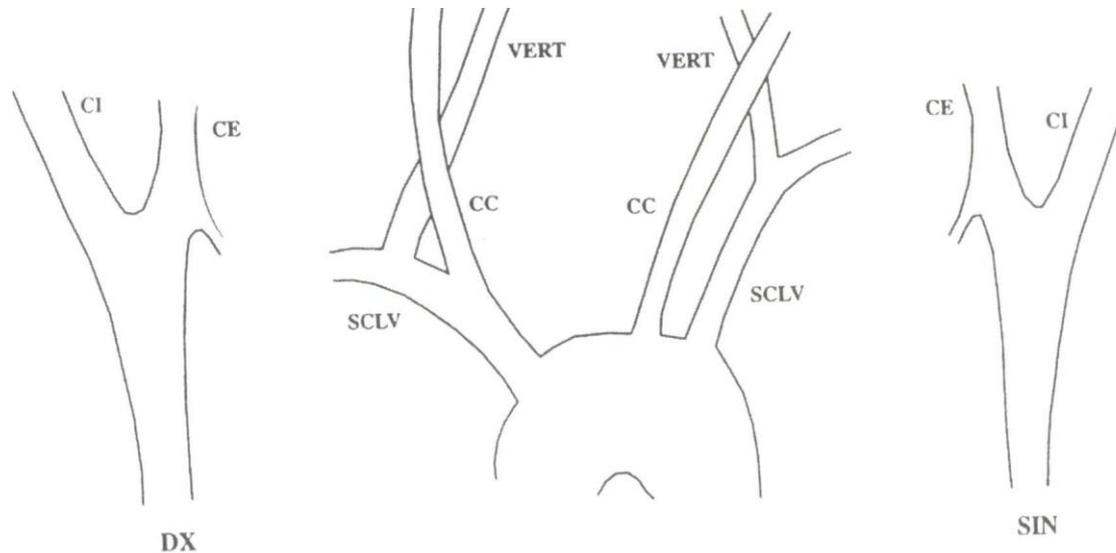
Ormone	Valori (ng/mL)	Intervallo di riferimento (ng/mL)
17OH-Progesterone	0.393	0.161-0.947
Androstenedione	0.517	0.277-1.638
Testosterone	0.201	0.104-0.454
DHEA	<0.78	1.19-18.93
Progesterone	<0.049	0.049-25.830
A / T	2.57	< 4

TC surreni senza e con mdc:

Surreni di dimensioni e morfologia sostanzialmente nella norma: a dx braccio mediale pari a circa 1.8mm, braccio laterale pari a circa 1.6mm; a sn braccio mediale pari a circa 1.6mm, braccio laterale pari a circa 1.8mm



Eco-color doppler tronchi sovraortici:



Spessore mio-intimale nei limiti (IMT 0.6mm).
Regolari i profili e le velocità delle CI e CE.
Vertebrali pervie e normodirette. Succlavie
nei limiti.

Holter pressorio 24h:

Riepilogo globale

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	122	10.16mmHg	103	151
Diastolica:	81	10.65mmHg	65	111

% Sis oltre limiti: 10.2%

% Dias. oltre limiti: 46.9%

Periodi di veglia 06:00-22:00

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	123	10.49mmHg	103	151
Diastolica:	84	10.12mmHg	66	111

% Sis >135mmHg: 7.3%

% Dias. >85mmHg: 46.3%

Periodi di sonno 22:00-06:00

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	117	6.50mmHg	110	129
Diastolica:	70	2.92mmHg	65	73

% Sis >120mmHg: 25%

% Dias. >70mmHg: 50%

Pressione arteriosa diastolica lievemente aumentata

Ecografia pelvica:

Utero antiversoflesso, di dimensioni e morfologia regolare (DL: 76mm; DAP: 38mm; DT: 42mm), ad ecostruttura miometriale omogenea.

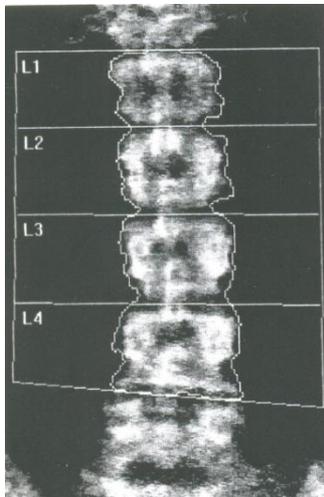
Rima endometriale regolare, compatibile con la fase secretiva del ciclo, misura 10mm di spessore massimo.

Ovaia destra di dimensioni e morfologia regolari, con segni funzionali.

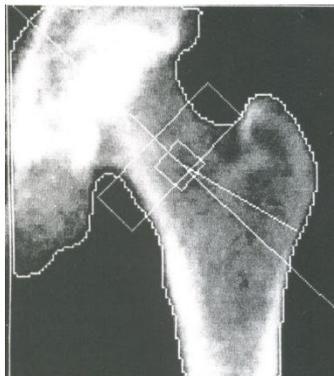
Ovaia sinistra di dimensioni normali (vol=8.2cm³) a struttura multifollicolare.



DEXA rachide e femore:



Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-Score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L1	11.55	10.40	0.900	-0.2	97	0.1	102
L2	13.75	13.97	1.016	-0.1	99	0.3	103
L3	14.84	16.89	1.138	0.5	105	0.9	110
L4	16.81	19.99	1.189	0.7	107	1.1	111
Total	56.96	61.25	1.075	0.3	103	0.7	107



Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-Score	PR (%)	Z-score	AM (%)
Neck	5.03	4.09	0.812	-0.3	96	0.1	101
Tronch	9.52	6.89	0.724	0.2	103	0.4	106
Inter	19.30	21.30	1.104	0.0	100	0.2	102
Total	33.85	32.28	0.954	0.1	101	0.4	105
Ward's	1.32	0.89	0.676	-0.5	92	0.3	106

Come viene gestita la paziente

Si decide di modificare la terapia con glucocorticoidi sostituendo l'idrocortisone con il prednisone 2.5mg ore 8:00 e 2.5mg ore 20:00. Rimane immutata la terapia con fluoridrocortisone (0.075mg ore 8:00 e 0.05mg ore 20:00)

Farmaco	Potenza soppressiva sull'asse HPA	Emivita (ore)	Potenza antiinfiammatoria relativa	Dose equivalente (mg/die, adulto)
Idrocortisone	+++	12-18	1	20
Prednisone (Deltacortene)	+++	18-36	4	5

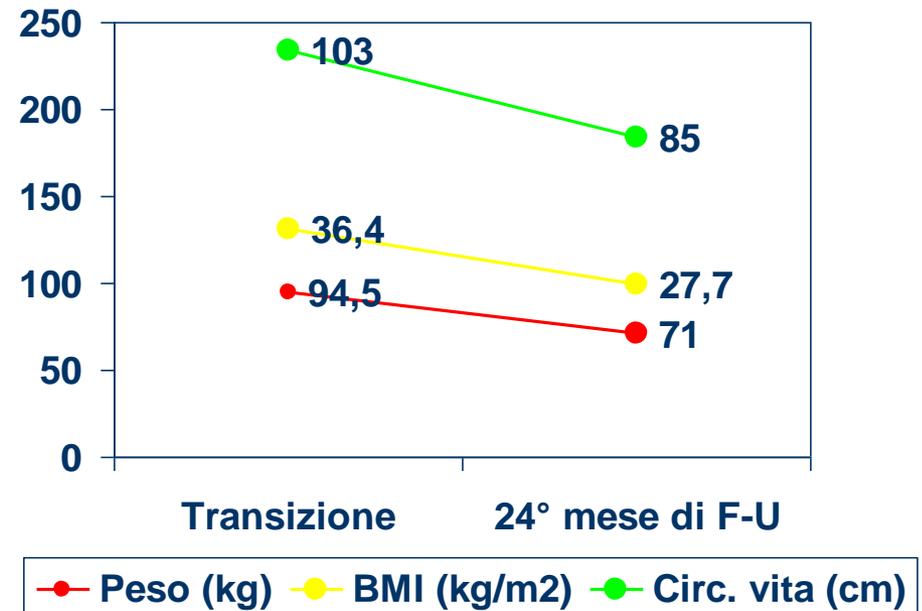
La paziente viene inserita in un programma di monitoraggio a cadenza annuale

Al controllo a 24 mesi dalla transizione presenta:

Peso corporeo: 71kg

BMI: 27.7kg/m²

Circonferenza vita: 85cm



Pressione arteriosa: 125/80mmHg

Holter pressorio 24h a 24 mesi dalla transizione:

Riepilogo globale

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	110	9.69mmHg	89	129
Diastolica:	63	8.04mmHg	48	78

% Sis oltre limiti: 1.6%

% Dias. oltre limiti: 0.0%

Periodi di veglia 06:00-22:00

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	113	7.96mmHg	99	129
Diastolica:	66	6.77mmHg	48	78

% Sis >135mmHg: 0.0%

% Dias. >85mmHg: 0.0%

Periodi di sonno 22:00-06:00

	<i>MED</i>	<i>STD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Sistolica:	101	8.46mmHg	89	121
Diastolica:	55	5.78mmHg	48	65

% Sis >120mmHg: 6.3%

% Dias. >70mmHg: 0.0%

Pressione arteriosa nei limiti

ACTH e steroidi a 24 mesi dalla transizione:

ACTH 26pg/mL

Ormone	Valori (ng/mL)	Intervallo di riferimento (ng/mL)
Androstenedione		0.277-1.638
17OH-Progesterone		0.161-0.947
Testosterone		0.104-0.454
DHEA		1.19-18.93
Progesterone		0.049-25.830