

I.S.C.

opuscolo informativo



Autori:

Dott. Gianni Russo
Dott.ssa Maria Pia Guarneri
Dott.ssa Paola Peroni
Dott.ssa Paola Sgaramella
Dott.ssa Nella A. Greggio*

Ospedale San Raffaele - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Unità Operativa Pediatria-Neonatologia Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
via Olgettina, 60 Milano - Tel. (+39) 02.2643.2625
Direttore prof. Giuseppe Chiumello

*Dipartimento A.I.S. per la salute della donna e del bambino
Via Giustiniani, 3 35100 Padova
Direttore: prof. Giorgio Perilongo

Progetto grafico:

LA FABBRICA INTERATTIVA
Tel. (+39) 02.9880.359 info@lafabbricainterattiva.com
www.lafabbricainterattiva.com

Illustrazioni:

Katia Molgora
Neva Chieregato

Crediti:

Questo opuscolo è liberamente tratto da "Your child with CAH"
a cura del "Royal Children's Hospital", Melbourne, Australia, per
gentile concessione di G.L.Warne, J.Bell and M.Eaves.

Ringraziamenti:

Si ringraziano tutte le persone che con passione e generosità
hanno contribuito a questo progetto.

Con il patrocinio di:

SIP, Società Italiana Pediatria
SIPPS, Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale
SIEDP, Società Italiana Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
SIMA, Società Italiana Medicina dell'Adolescenza

Un particolare ringraziamento a PFIZER.

**QUESTO OPUSCOLO È RIVOLTO A VOI PAZIENTI,
ALLE VOSTRE FAMIGLIE E AGLI OPERATORI SANITARI...**

...può servire a capire meglio alcuni aspetti di questa patologia, ma non può assolutamente sostituire il vostro medico di fiducia al quale dovrete rivolgervi per ogni problema o chiarimento riguardante la vostra malattia.

È stato realizzato dall'associazione senza scopo di lucro I.S.C. Onlus
(Associazione Iperplasia Surrenale Congenita).



SOMMARIO

- 3** *Cos'è I.S.C. (Iperplasia Surrenale Congenita)*
- 6** *Cosa succede quando una persona ha la I.S.C.*
- 8** *Come può manifestarsi la I.S.C.*
- 8** *I sintomi della forma classica con perdita di sali*
- 10** *I sintomi della forma classica virilizzante semplice*
- 10** *I sintomi della forma non classica ad insorgenza tardiva*
- 11** *I sintomi della forma non classica criptica*
- 11** *Quali analisi sono necessarie per diagnosticare la I.S.C.?*
- 12** *Qual è la terapia di cui hanno bisogno le persone affette da I.S.C.?*
- 14** *Quando devo modificare la terapia?*
- 15** *Come faccio a sapere se mi sto curando bene?*
- 15** *Queste medicine mi fanno male?*
- 16** *La terapia chirurgica*
- 16** *Le persone affette da I.S.C. possono condurre una vita normale?*
- 17** *Come si eredita la I.S.C.?*
- 18** *C'è la possibilità che altri figli possano essere affetti?*
- 18** *La trasmissione ereditaria può interessare altre persone?*
- 19** *È possibile la diagnosi prenatale? E la terapia?*
- 20** *I medici*
- 21** *Le associazioni*
- 21** *Note*

L'IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA

CHE COS'È?

L'Iperplasia Surrenale Congenita (I.S.C.) anche detta Sindrome Adreno-Genitale (S.A.G.), in inglese "Congenital Adrenal Hyperplasia" (C.A.H.), è una malattia ereditaria che colpisce entrambi i sessi.

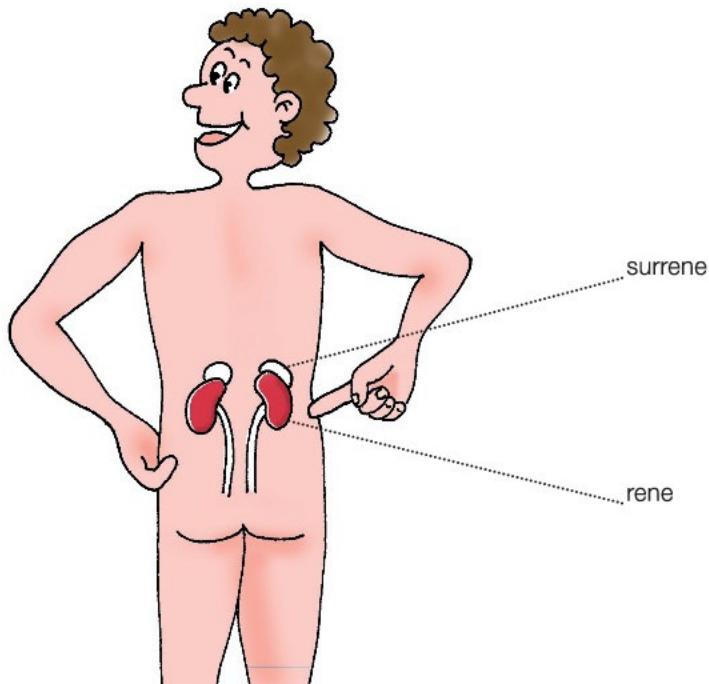
È causata da un difetto enzimatico trasmesso geneticamente, che riguarda la sintesi degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenaliche.

I.S.C. rientra nell'elenco delle malattie rare redatto dal Ministero della Sanità con la definizione di Iperplasia Surrenale Congenita e con il codice **RCG020**.

Si ricorda che tutti i soggetti affetti da I.S.C. hanno diritto alla fornitura gratuita dei farmaci salvavita legati alla patologia presso gli ospedali di riferimento o la ASL di residenza. Anche gli esami inerenti i controlli sulla patologia sono esenti da ticket. Il tutto previa presentazione di relativa documentazione medica.

I surreni sono due piccole ghiandole poste nell'addome sopra i reni e producono tre tipi di ormoni:

- **Il cortisolo:** è il principale ormone della famiglia dei Glucorticoidi, svolge numerose funzioni fondamentali per l'organismo ed è pertanto indispensabile per la vita.
Ha l'effetto di favorire la degradazione delle proteine, di indurne la trasformazione in zuccheri e riserve di glicogeno, di aumentare i depositi dei grassi.
- **L'aldosterone:** è il principale ormone della famiglia dei Mineralcorticoidi. Agisce sul rene, dove regola l'assorbimento di sodio e l'escrezione di potassio, contribuendo così a regolare la quantità di sali presenti nell'organismo.



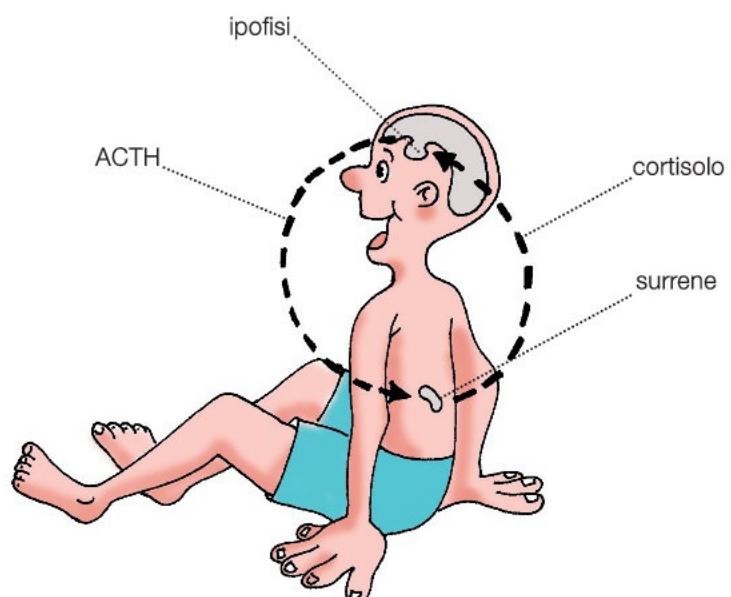
- **Gli androgeni:** sono i cosiddetti ormoni sessuali maschili (in realtà quelli di origine surrenalica sono ugualmente prodotti nei maschi e nelle femmine) e costituiscono la parte meno "importante" della produzione ormonale surrenalica.

Alla pubertà nei maschi gli androgeni aumentano perché aumenta la produzione testicolare (cioè della gonade maschile).

Questi ormoni, una volta prodotti, vengono riversati nel sangue, dove vanno ad agire su diversi organi e tessuti.

La produzione di cortisolo è regolata dalla IPOFISI (la "centralina" di regolazione ormonale dell'organismo, situata sotto il cervello) mediante un ormone (ACTH o ormone adrenocorticotropo) in modo che, in ogni momento, la quantità di cortisolo circolante sia esattamente quella necessaria all'organismo.

Se il cortisolo aumenta, l'ACTH diminuisce; se il cortisolo diminuisce, l'ipofisi produce una maggiore quantità di ACTH.



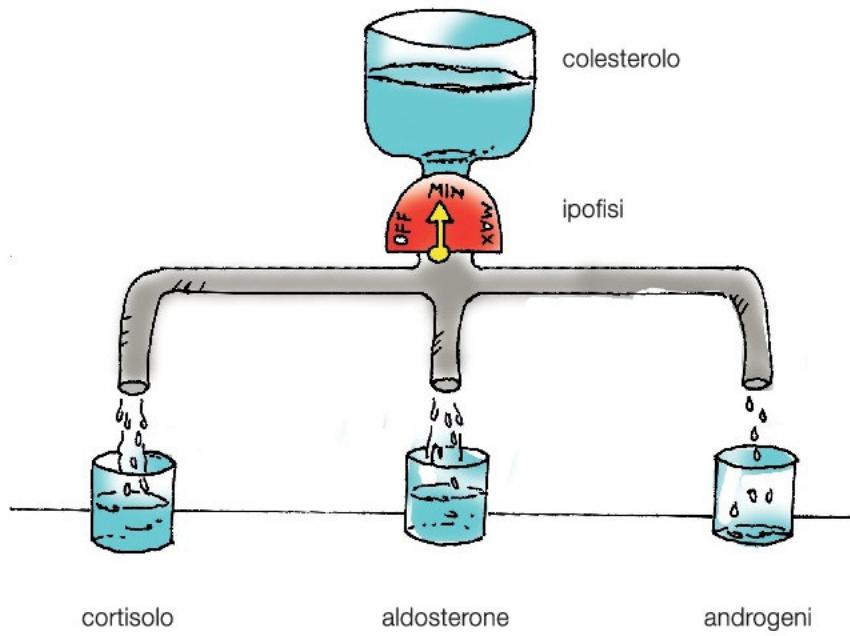
COSA SUCCIDE QUANDO UNA PERSONA HA LA I.S.C?

La produzione degli ormoni da parte del surrene è un procedimento complesso che, a partire dal colesterolo, attraverso numerosi passaggi intermedi, porta alla formazione delle sostanze ormonali finali. Ciascuno di questi passaggi richiede la presenza di particolari sostanze, chiamate ENZIMI, in assenza delle quali la reazione non può avvenire ed il processo di trasformazione si arresta.

La mancanza di uno degli enzimi surrenalici provoca la I.S.C.
Nella forma più frequente di I.S.C (circa il 95% dei casi), l'enzima mancante si chiama "21-idrossilasi" (21-OH).

La 21-idrossilasi è responsabile di una delle tappe che portano alla sintesi di cortisolo e aldosterone; il deficit dell'enzima blocca quindi la "catena di montaggio" che normalmente porta alla produzione di questi ormoni.

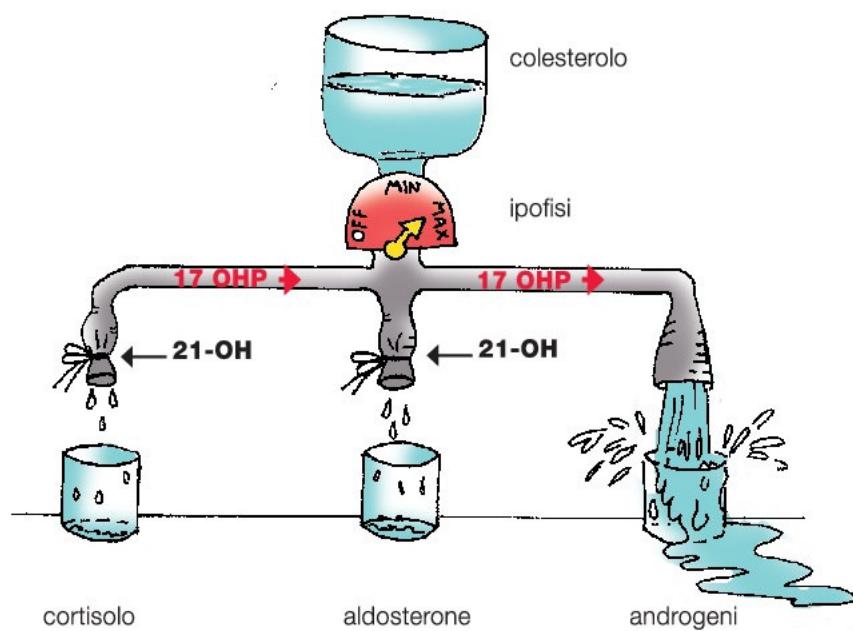
In questa figura la sostanza di partenza (colesterolo) è rappresentata dall'acqua presente nel recipiente. Da questo il colesterolo esce attraverso un tubo per mezzo dell'azione facilitante dell'ipofisi. Il tubo poi si divide in tre diramazioni, da ciascuna delle quali esce un differente ormone. Nel corpo umano questa divisione è attuata da proteine molto specifiche chiamate ENZIMI.



Come conseguenza:

- si ha una ridotta sintesi di cortisolo ed aldosterone;
- si accumulano i composti intermedi che dovrebbero essere trasformati dall'enzima; il principale di questi è il 17 idrossi-progesterone (17OHP);
- L'ipofisi registra l'assenza in circolo di cortisolo e produce ACTH che stimola le ghiandole surrenali.
Stimolate dall'ACTH le ghiandole si ingrossano (iperplasia del surrene) e potenziando la "catena di montaggio" del cortisolo, aggravando quindi l'accumulo di 17OHP;
- l'accumulo di 17OHP porta ad un aumento di androgeni, che può condurre a virilizzazione, cioè la tendenza, anche per le femmine, ad acquisire alcuni caratteri sessuali maschili.

I surreni cominciano ad essere funzionanti già nei primi mesi di vita in utero, quindi la mancanza di un enzima può dare manifestazioni cliniche già in epoca fetale.



Confronta questa figura con la precedente: due delle diramazioni da cui escono cortisolo e aldosterone sono bloccate. Nella I.S.C l'enzima mancante (21-idrossilasi) riduce la produzione di cortisolo e aldosterone da parte delle ghiandole surrenali. All'ipofisi giunge il messaggio che non vi è abbastanza cortisolo in circolo, di conseguenza viene liberato ulteriore colesterolo come sostanza di partenza. Le due diramazioni rimangono tuttavia bloccate e tutto il colesterolo in eccesso viene convertito in androgeni.

COME PUÒ MANIFESTARSI LA I.S.C?

La I.S.C. può manifestarsi in diverse forme cliniche:

- Forma classica con perdita di sali
- Forma classica virilizzante semplice
- Forma non classica ad insorgenza tardiva
- Forma non classica criptica

I SINTOMI DELLA FORMA CLASSICA CON PERDITA DI SALI

Nella forma classica con perdita di sali il deficit enzimatico è totale e, di conseguenza, non vengono prodotti sia il cortisolo sia l'aldosterone. Il quadro clinico, che insorge precocemente dopo la nascita, è dominato dalle manifestazioni causate dalla carenza di entrambi gli ormoni (insufficienza surrenalica): nelle prime settimane di vita infatti il neonato, sia maschio che femmina, presenta vomito, diarrea, perdita di peso, disidratazione e shock.

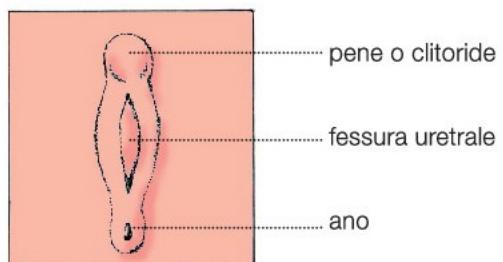
Se non riconosciuta tale situazione può portare anche alla morte del bambino, a volte per l'insorgenza concomitante di infezioni, alle quali l'organismo non è in grado di reagire. La cute, soprattutto in certe zone (pieghe, genitali, areole) può diventare più scura (iperpigmentata) per effetto dell'ormone ACTH. La virilizzazione, causata dall'eccesso di androgeni durante la vita intrauterina, alla nascita è evidente solo nelle FEMMINE.

Fin dalla vita fetale infatti l'eccessiva quantità di ormoni androgeni circolanti interferisce nel processo di formazione dell'apparato genitale; nei soggetti di sesso femminile, pertanto, le grandi labbra si possono saldare più o meno completamente fino a dar luogo a una formazione simile allo scroto, la clitoride aumenta nettamente di dimensioni (ipertrofia clitoridea) sino ad assumere, nei casi più gravi, l'aspetto di un pene, mentre le vie urinarie e la vagina possono riunirsi in una sola cavità (seno urogenitale) con un unico sbocco all'esterno,

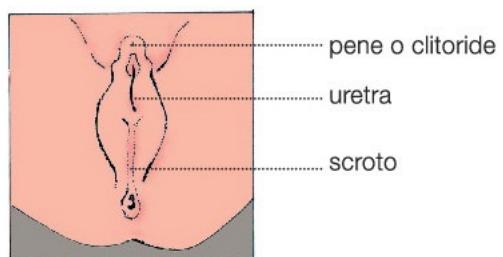
spesso alla base del clitoride. In alcuni casi le modificazioni sono così importanti che i neonati possono essere scambiati per dei maschietti e si può avere, pertanto, un'erronea attribuzione di sesso. I genitali interni (l'utero, le ovaie e le tube) non vengono danneggiati da questo squilibrio ormonale e si sviluppano perciò regolarmente, in accordo con il sesso genetico.

I MASCHI presentano dei genitali esterni virilizzanti, a volte di dimensioni lievemente aumentate e più pigmentati. Gli unici sintomi nel maschio sono pertanto quelli dell'insufficienza surrenalica.

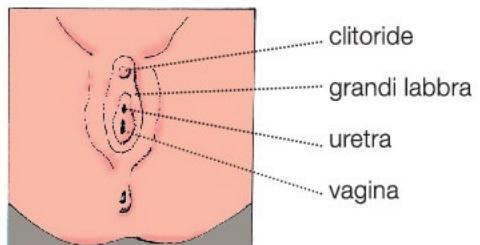
Nella fase iniziale dello sviluppo dei bambini all'interno dell'utero materno, è impossibile distinguere i genitali maschili da quelli femminili. La figura mostra come i genitali in questa fase si presentino "indifferenziati".



La figura mostra cosa succede nei maschi dopo 12-15 settimane dal concepimento quando i testicoli iniziano a produrre androgeni: il pene prende forma, la fessura si chiude iniziando dal fondo, cosicché l'apertura urinaria si sposta progressivamente verso la punta del pene e si forma lo scroto.



La figura mostra normali genitali femminili. Poiché gli androgeni non vengono prodotti nel feto femminile, la clitoride rimane piccola e la fessura rimane aperta con lo sbocco dell'uretra e della vagina.



I SINTOMI DELLA FORMA CLASSICA VIRILIZANTE SEMPLICE

Nella forma classica virilizzante semplice sono generalmente assenti manifestazioni da carenza di cortisolo e di aldosterone e i disturbi sono legati principalmente all'eccesso di ormoni androgeni (iperandrogenismo).

Le FEMMINE presentano alla nascita una modificazione dei genitali esterni come quella descritta nelle forme con perdita di sali. Successivamente si può rilevare la comparsa prematura di peluria pubica ed ascellare, di acne, uno sviluppo delle masse muscolari, un cambio della tonalità della voce con una crescita accelerata. Sebbene, come già ricordato, i genitali interni siano femminili, lo sviluppo mammario e la comparsa di un ciclo mestruale non si verificano fino a quando l'eccessiva produzione di androgeni non venga soppressa da una adeguata terapia.

Nei MASCHI si ha, nei primi anni di vita, uno sviluppo precoce dei genitali esterni: il pene presenta dimensioni maggiori rispetto all'età, mentre i testicoli rimangono di proporzioni infantili (pseudopubertà precoce), può comparire peluria pubica o ascellare; la crescita risulta accelerata, pertanto sono molto più alti dei bambini della stessa età. La diagnosi viene in genere purtroppo posta quando questi segni sono diventati molto evidenti (4-6 anni). In entrambi i sessi, per effetto dell'eccessiva quantità degli ormoni androgeni in circolo, anche le ossa crescono più rapidamente; questo compromette la statura finale che è in genere più bassa della media perché la chiusura prematura delle epifisi ossee (i punti in cui si accresce l'osso) determina un arresto di crescita in tempi relativamente brevi.

I SINTOMI DELLA FORMA NON CLASSICA AD INSORGENZA TARDIVA

Le persone affette dalla forma non classica ad insorgenza tardiva accusano manifestazioni conseguenti all'iperandrogenismo in misura estremamente variabile ed in epoca sempre posteriore alla nascita.

In questa forma clinica i soggetti affetti di sesso femminile hanno un normale aspetto dei genitali esterni alla nascita.

Si può dunque avere la comparsa precoce di peluria pubica ed ascellare, modeste accelerazioni della crescita e della maturazione scheletrica, acne, irsutismo (peluria nel corpo), strie cutanee, lieve ipertrofia clitoridea e policisti ovarica. Poco specifico risulta il quadro clinico presente nel maschio adolescente e adulto, dove i segni dell'iperandrogenismo sono naturalmente presenti. È pertanto molto probabile che la frequenza di tale patologia risulti sottostimata.



I SINTOMI DELLA FORMA NON CLASSICA CRIPTICA

La forma non classica criptica (= nascosta) è completamente asintomatica e viene riconosciuta quasi unicamente nel corso di studi genetici e con l'esecuzione di test ormonali nei familiari di pazienti affetti da I.S.C., da deficit di 21-idrossilasi. In questi casi tali indagini danno risultati simili a quelli riscontrabili nei pazienti con forma ad insorgenza tardiva.

QUALI ANALISI SONO NECESSARIE PER DIAGNOSTICARE LA I.S.C.?

Le femmine con I.S.C. presentano in genere anomalie dei genitali tali da indurre all'esecuzione di accertamenti.

È opportuno che tali neonati vengano immediatamente ricoverati in un centro specialistico che posso in breve tempo effettuare tutti gli esami necessari per una diagnosi corretta e per evitare errori nell'attribuzione di sesso. In un soggetto che presenta un sospetto clinico, la diagnosi di I.S.C. da deficit di 21-idrossilasi viene fatta valutando il valore plasmatico di 17 idrossi-progesterone basale (molto elevato nelle forme classiche) o dopo stimolo con ACTH.

In genere si rileva anche un aumento dei valori plasmatici di ACTH e di ormoni maschili e un incremento dell'eliminazione urinaria di

alcuni metaboliti steroidei.

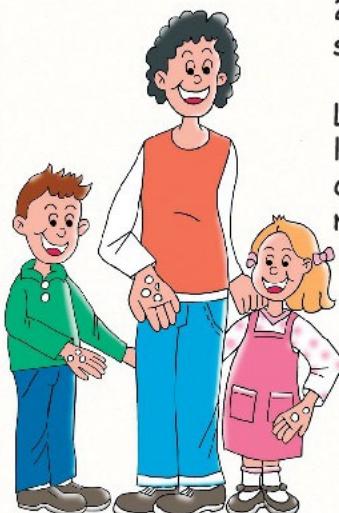
Nelle forme con perdita di sali è caratteristica l'iponatriemia (carenza nel sangue di sodio), associata ad iperkaliemia (eccesso di potassio) ed aumento della reninemia (aumento nel sangue dell'ormone renina). L'ecografia delle surrenali dimostra un'iperplasia (aumento di dimensioni) che, associata alla presenza di utero e ovaie normali, è altamente suggestiva di iperplasia congenita del surrene nelle femmine. La determinazione del cariotipo (studio dell'assetto cromosomico dell'individuo) è molto importante per distinguere tale patologia da tutte le altre alterazioni congenite di sviluppo dei genitali.

La radiografia del polso e della mano sinistra è utile per valutare la maturazione scheletrica del soggetto. L'ecografia, la TAC e la Risonanza Magnetica possono essere utilizzate, nei casi dubbi, come indagini molto importanti per discriminare la I.S.C. dai tumori surrenalici o testicolari.

QUAL É LA TERAPIA DI CUI HANNO BISOGNO LE PERSONE AFFETTE DA I.S.C.?

Non siamo attualmente in grado di somministrare l'enzima mancante, pertanto nelle cellule surrenaliche non è mai presente un livello di 21-idrossilasi tale da produrre una quantità di ormoni corticosteroidei sufficienti per il fabbisogno dell'organismo.

La terapia consiste nel supplire all'incapacità del surrene mediante la somministrazione di ormoni già pronti che svolgono l'attività del cortisolo (ormone glicoattivo) ed eventualmente dell'aldosterone mancante (ormone mineraloattivo).



I preparati che si usano abitualmente sono:

- Ormoni glicoattivi:
idrocortisone (Hydrocortone, Hydrocortison, Flebocortid);
cortisone acetato (Cortone);
desametasone (Decadron);
- Ormoni mineraloattivi:
9 alfa fluoridrocortisone (Florinef),
desossicorticosterone acetato (Cortiron).

Nei primi giorni di vita il neonato, sia maschio che femmina, che presenta vomito, diarrea, perdita di peso, disidratazione e shock deve essere tempestivamente curato in un centro specializzato per iniziare adeguata terapia ormonale sostitutiva e riequilibrare lo stato di disidratazione e di squilibrio elettrolitico.

Nelle forme con perdita di sali, nel primo anno di vita è utile integrare l'alimentazione con sali; successivamente, è sufficiente il sale presente nella dieta.

La terapia farmacologica permette di sostituire gli ormoni carenti e di ridurre l'iperandrogenismo, quindi di mantenere una situazione di benessere del soggetto, arrestando il processo di virilizzazione, normalizzando la maturazione scheletrica e l'accrescimento.

Un surrene ben funzionante non produce sempre la stessa quantità di ormoni, ma una quantità variabile corrispondente esattamente, di momento in momento, a quanto serve all'organismo; naturalmente è molto difficile ottenere questo stesso risultato mediante la somministrazione di ormoni dall'esterno.

Perciò si fissa una dose corrispondente circa al fabbisogno giornaliero medio dell'organismo (in genere 10-20 mg/mq di superficie corporea al giorno di idrocortisone).

È importante che la dose sia quanto più possibile pari al fabbisogno dell'organismo perché sia l'eccesso che il difetto di cortisonici può provocare disturbi gravi.

La mancanza di cortisonici provoca sintomi da "insufficienza surrenale": debolezza, abbassamento della pressione, dimagrimento, colorazione scura della pelle, abbassamento della temperatura corporea, nausea, vomito, diarrea; si può giungere al collasso cardiocircolatorio.

L'eccessiva quantità di cortisonici provoca invece: aumento di peso, colorito acceso del volto, smagliature cutanee, aumento di pressione.

QUANDO DEVO MODIFICARE LA TERAPIA?

Devo aumentare temporaneamente la terapia (raddoppiarla o triplicarla):

- Quando sono malato,
- Quando ho un impegno sportivo importante,
- Quando ho delle emozioni violente,
- Quando cioè ho delle situazioni di stress intenso.

Devo passare ad una terapia con iniezioni intramuscolari:

- Quando non posso assumere la terapia per bocca (ad esempio in caso di vomito) o se, assumendola, non sarebbe efficace (ad esempio in caso di diarrea).

quindi:

- al posto dell'ormone glicoattivo: idrocortisone (Flebocortid fl 100mg);
- al posto dell'ormone mineraloattivo: desossicorticosterone acetato (Cortiron fl 10 mg 1/4 fiala 1v/die);

L'intervento chirurgico è uno stress importante per cui la terapia va aumentata secondo gli schemi dei propri centri di riferimento.

È importante ricordare che l'eccesso di cortisonici provoca disturbi solo se persiste per un lungo periodo, per cui non bisogna esitare ad aumentare la terapia, se necessario, per evitare l'insufficienza surrenalica acuta.



COME FACCIO A SAPERE SE MI STO CURANDO BENE?

La visita medica, gli esami del sangue e gli altri esami servono per stabilire se la terapia che sto prendendo è giusta.

La dose esatta di farmaco può variare da soggetto a soggetto per diversi fattori, quali la superficie corporea, il diverso assorbimento o metabolismo (= utilizzo) dei farmaci ed altri ancora.

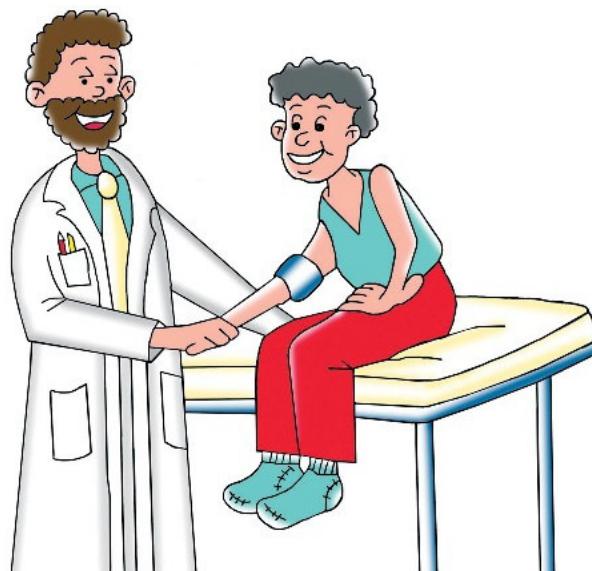
Il medico, sulla base di tutte queste informazioni, aggiusta di volta in volta il dosaggio terapeutico in modo da renderlo più appropriato per il singolo soggetto.

QUESTE MEDICINE MI FANNO MALE?

Le medicine che prendo sono necessarie e indispensabili per permettermi di stare bene e di condurre una vita normale esattamente come le altre persone, con l'unico "fastidio" di dover prendere tutti i giorni delle pastiglie e di fare ogni tanto dei controlli dal medico.

In alcune malattie (ad esempio in alcune forme di artriti, di malattie infiammatorie croniche, di asma grave) il cortisone somministrato a dosaggi molto alti e assunto per lungo tempo può procurare alcuni effetti negativi quali ritardo della crescita, aumento di peso, demineralizzazione ossea (= rende l'osso meno forte), aumento della pressione arteriosa.

Nei soggetti I.S.C., invece, tali effetti non dovrebbero comparire perché la dose di cortisone che viene data è molto bassa e serve a sostituire la quantità di cortisone che viene normalmente prodotta dall'organismo (terapia sostitutiva) e a bloccare l'eccesso di androgeni prodotto dal surrene.



LA TERAPIA CHIRURGICA



La terapia medica non è sufficiente a correggere le anomalie dei genitali esterni prodotte nella femmina dall'eccesso di androgeni in epoca fetale. È necessario pertanto intervenire chirurgicamente per ridurre le eccessive dimensioni del clitoride e per correggere l'aspetto della vagina separando lo sbocco delle vie urinarie dall'apertura vaginale. Generalmente l'intervento viene fatto precocemente, nel primo anno di vita, per evitare che la bambina risulti psicologicamente disturbata dall'alterazione dei genitali. Il più delle volte l'intervento viene fatto in un tempo unico, con un'eventuale "revisione" durante la pubertà. Lo scopo è duplice: correggere l'alterazione anatomica (aspetto estetico) e permettere di avere dei normali e soddisfacenti rapporti sessuali da adulta (aspetto funzionale).

LE PERSONE AFFETTE DA I.S.C. POSSONO CONDURRE UNA VITA NORMALE?

Sì. Le persone possono svolgere tutte le attività lavorative, sportive, ricreative che desiderano.

La patologia non comporta alcuna limitazione.



La I.S.C. non ha alcun effetto sulle capacità intellettive dei pazienti, tali capacità rimangono integre. Le persone affette da I.S.C. hanno un'intelligenza assolutamente normale.

Le bambine sottoposte a intervento di chirurgia plastica ricostruttiva da adulte hanno una normale vita sessuale.

Tutti i pazienti affetti da I.S.C correttamente trattati possono avere figli. Le donne che hanno avuto un intervento chirurgico a livello vaginale da piccole, probabilmente dovranno eseguire un taglio cesareo al momento del parto in quanto il tessuto vaginale potrà essere poco estensibile e non permettere di conseguenza il passaggio del neonato. Sarà necessario aumentare la terapia con cortisone durante il travaglio e il parto.

COME SI EREDITA LA I.S.C.?

La I.S.C. è una malattia ereditaria, ciò significa che viene trasmessa dai genitori e che anche altri componenti della famiglia possono esserne affetti.

La modalità di trasmissione si chiama "autosomica recessiva" e avviene nel seguente modo:

- Ogni nuovo essere umano è il risultato della fecondazione di un uovo (materno) da parte di uno spermatozoo (paterno).
- Ogni uovo porta le caratteristiche della madre ed ogni spermatozoo quelle del padre.
- Il/la figlio/a risulta quindi la somma delle caratteristiche dei genitori.

Per semplificare (in realtà è probabilmente più complesso) diremo che ogni "caratteristica" (ad esempio il colore degli occhi) è trasmessa da un gene. Quindi noi avremo sempre per ognuna delle nostre "caratteristiche" una coppia di geni, uno ereditato dalla madre ed uno dal padre. A volte è sufficiente l'azione di uno solo dei due geni perché la "caratteristica" si manifesti.

Nella I.S.C. perché la malattia si evidensi (cioè l'incapacità dei surreni a funzionare bene) è necessario che entrambi i geni, che i genitori trasmettono in singola copia, siano alterati. Quindi, perché compaia la malattia, noi dobbiamo ereditare un gene alterato (non funzionante) dalla madre ed un gene alterato (non funzionante) dal padre.

I genitori risultano portatori (cioè "portano" la possibilità di trasmettere la malattia) sani, in quanto non presentano alcun sintomo che possa far sospettare la loro situazione e solo dall'incontro casuale con un altro "portatore sano" deriva la possibilità di sviluppare la malattia. La I.S.C. è una malattia relativamente poco frequente (è compresa tra l'altro tra le "malattie rare"); in Italia la frequenza è di circa 1:15.000, cioè un soggetto affetto ogni 15.000 sani. Questa frequenza può variare in modo molto ampio nel mondo a seconda dei vari gruppi etnici. La frequenza del "portatore sano" è di circa 1:60.

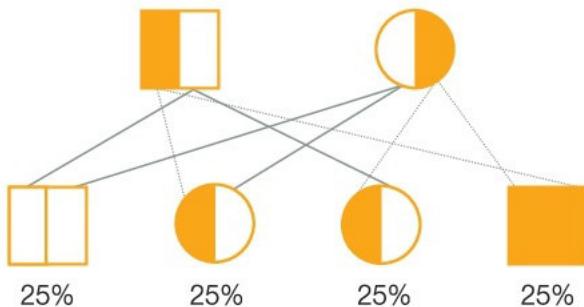


C'É LA POSSIBILITÀ CHE ALTRI FIGLI POSSANO ESSERE AFFETTI?

Ad ogni gravidanza, da due genitori portatori sani, esiste il 25% di possibilità che un figlio sia affetto. Per quanto abbiamo appena detto ogni genitore porta un gene "21 idrossilasi" normale ed un gene "21 idrossilasi" alterato.

Di conseguenza, come risultato delle possibili combinazioni tra i geni, risulterà che ad ogni gravidanza il 25% dei figli sarà affetto, il 25% sarà sano, il 50% sarà portatore. La I.S.C. può interessare indistintamente sia i soggetti di sesso maschile che i soggetti di sesso femminile.

- = soggetto di sesso femminile portatore sano
- = soggetto di sesso maschile portatore sano
- = soggetto di sesso maschile sano
- = soggetto di sesso maschile affetto



LA TRASMISSIONE EREDITARIA PUÒ INTERESSARE ALTRE PERSONE?

I "portatori sani" hanno ereditato il gene alterato dai loro genitori. Quindi i fratelli e le sorelle dei "portatori sani" possono a loro volta essere "portatori". L'indagine genetica ed un test ormonale potranno essere di aiuto nel definire la situazione.



- Se due persone affette da I.S.C. hanno dei figli, tutti risulteranno affetti.
- Se una persona affetta da I.S.C. ha dei figli con una persona sana, non portatore, tutti i figli risulteranno portatori sani.
- Se una persona affetta da I.S.C. ha dei figli con un portatore sano, il 50% dei figli saranno affetti da I.S.C. ed il 50% saranno portatori sani.

É POSSIBILE LA DIAGNOSI PRENATALE? E LA TERAPIA?

La I.S.C. è una delle prime malattie genetiche in cui è stato possibile eseguire la diagnosi prenatale, in una coppia a rischio, per individuare la patologia del feto.

L'analisi si effettua sul DNA estratto dai villi coriali (villocentesi), andando a vedere se il feto ha ereditato i geni alterati o i geni normali.

È anche possibile eseguire durante la gravidanza la terapia fetale indiretta che ha lo scopo di impedire o limitare l'alterazione dei genitali esterni nel caso di feto femmina affetto.

E importante sapere che tale terapia non serve assolutamente ad impedire l'insorgenza della malattia (se il feto è affetto rimane affetto) ma solo a limitare il danno anatomico dei genitali esterni nel feto femmina affetto.

Il farmaco utilizzato è il desametasone e viene somministrato alla madre al dosaggio di 20 mcg/kg/die. Dato che le modificazioni dei genitali esterni iniziano precocemente nella vita fetale, è importante che tale terapia venga iniziata il più presto possibile, entro la 6°-7° settimana di gravidanza. Nel caso di un feto femmina affetto la terapia andrà proseguita fino al termine della gravidanza, altrimenti andrà gradualmente sospesa.

Tale terapia ha dato risultati incoraggianti solo quando è stata iniziata in tempi corretti e a dosi adeguate. È pertanto necessario che tali gravidanze vengano seguite da centri di riferimento esperti che abbiano la possibilità di consigliare e seguire adeguatamente la coppia.





MILANO Ospedale San Raffaele - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico U.O. Pediatria-Neonatologia Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza via Olgettina, 60 Milano - Tel. (+39) 02.2643.2625

Pediatria Endocrinologo: dott. Gianni Russo email: russo.gianni@hsr.it;
Endocrinologia Adulti: dott.ssa Manuela Fortunato email: fortunato.manuela@hsr.it;
Chirurgia Pediatrica, Urologia: dott.ssa Arianna Lesma email: lesma.ariana@hsr.it;
Ginecologia, Ostetricia: dott.ssa Mariateresa Castiglioni email: castiglioni.maria@hsr.it;
Psicologa-Psicoterapeuta: dott.ssa Maria Iole Colombini email: colombini.mariaiole@hsr.it
Direttore: prof. Giuseppe Chiumello

PADOVA Dipartimento AIS per la salute donna e bambino via Giustiniani, 3
Resp. UOS Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia dott.ssa Nella A. Greggio
email: endoped.aopd@sanita.padova.it tel. (+39) 049.8213.518
Direttore DAIS: prof. Giorgio Perilongo

TORINO Ospedale Regina Margherita piazza Polonia, 94 - Endocrinologia e Diabetologia,
Città della Salute e della Scienza tel. (+39) 011.3131.775
Pediatra Endocrinologa: dott.ssa Silvia Einaudi email: seinaudi@cittadellasalute.to.it
Direttore: prof. Franco Cerutti

BOLOGNA Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola Malpighi via Massarenti, 11
U.O. Pediatria Pad. 16 - Resp. programma Endocrinologia Pediatrica prof. Laura Mazzanti
Responsabili assistenza e ricerca ISC:
Prof. Antonio Balsamo tel. (+39) 051.6364.681 email: antonio.balsamo@unibo.it
Dott. Federico Baronio tel. (+39) 051.6364.618 email: federico.baronio@aosp.bo.it
Direttore: prof. Andrea Pession

ROMA Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, ambulatorio e D.H. di Auxologia via Torre di
Palidoro (S.S. Aurelia Km 30.100) Passoscuro (Roma)
Dott.ssa Carla Bizzarri, dott.ssa Paola Cambiaso tel. (+39) 06.6859.3353
Direttore: prof. Marco Cappa email: cappa@opbg.net

NAPOLI Policlinico Federico II via S. Pansini, 5 - Dipartimento di Pediatria
Dott.ssa Mariacarolina Salerno email: salerno@unina.it tel. (+39) 081.7464.339
Direttore: prof. Generoso Andria

PALERMO Azienda Ospedaliera "V. Cervello" via Trabucco, 180 - U.O. di Endocrinologia
Dott. Piernicola Garofalo email: piernicolagarofalo@iol.it tel. (+39) 091.6802.406
Direttore: Girolamo D'Azzò



LOMBARDIA Associazione Famiglie Iperplasia Surrenale Congenita I.S.C. Onlus Lombardia
Sede legale: c/o Ospedale San Raffaele - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere
Scientifico - U.O. Pediatria-Neonatologia Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e
dell'Adolescenza - via Olgettina, 60 Milano - Tel. (+39) 02.2643.2625
Casella Postale n. 76 23801 Calzocorte (LC)
Tel. (+39) 348.7267.416 - email: i.s.c@tiscali.it - sito web: www.iperplasia.it

EMILIA ROMAGNA Associazione Interregionale ArfSAG Onlus Emilia Romagna
c/o Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola Malpighi U.O. Pediatria Pad. 16
via Massarenti, 11 40138 Bologna

Tel. (+39) 348 706 7699 - email: info@airisc-org - sito web www.airisc.org

