

## CAH: TERAPIA GLUCOCORTICOIDE OTTIMIZZATA, T-ART E DISPERMIE

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'iperplasia surrenalica congenita (*Congenital Adrenal Hyperplasia* - CAH) è una patologia autosomica recessiva, caratterizzata dalla carenza di alcuni enzimi necessari per la sintesi del cortisolo. Il deficit più frequente è quello di 21 $\alpha$ -idrossilasi (1).

Nei soggetti affetti da CAH sono state descritte **aree intra-testicolari di tessuto surrenalico ectopico**, denominate *Testicular Adrenal Rest Tumors* (T-ART), la cui **origine** è **legata** sostanzialmente a due fattori:

- **embriologico**: aree di tessuto surrenalico e gonadico, che condividono la stessa origine embriologica, migrerebbero insieme in sede scrotale;
- **ormonale**: i livelli aumentati di ACTH, conseguenti all'ipocortisolismo, inducono ipertrofia surrenalica bilaterale, con formazione talvolta di aree focali, e iperstimolazione delle cellule surrenaliche ectopiche intra-testicolari (maggiore in relazione all'entità del difetto enzimatico) (1-2).

In letteratura è riportata una **prevalenza** variabile tra 0 e 94% (1-3). Nei pazienti con T-ART è spesso rilevabile l'alterazione dei parametri seminali (3). Tuttavia, l'eziologia dell'**alterazione della spermatogenesi** non è stata ancora del tutto chiarita: in parte sembrerebbe legata al danno meccanico (compressione delle vie seminali da parte delle lesioni), in parte alle interferenze ormonali da parte di ACTH e steroidi surrenalici, con conseguente inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (1-3).

Un recente studio tedesco (4) ha valutato l'impatto dell'aderenza alla terapia farmacologica con glucocorticoidi, attuale e pregressa, sulla prevalenza di T-ART, sui parametri seminali e sul quadro ormonale.

Sono stati studiati **29 soggetti affetti da CAH dovuta a deficit della 21 $\alpha$ -idrossilasi** (21 con perdita di sali, 6 con forma virilizzante semplice e 2 con forma non classica), tutti **in età post-puberale** (13-27 anni).

In 12 pazienti (41%), tutti con perdita di sali, sono stati riscontrati T-ART bilaterali, con volume mediano di 0.9 mL (*range* 0.002–23.9 mL); nessun paziente aveva forme unilaterali.

I pazienti in "scarso" controllo farmacologico al momento dello studio (stabilito mediante la valutazione dei livelli di 17-OH progesterone e androstenedione su siero e su capello) mostravano valori dei parametri seminali significativamente peggiori e valori di FSH e LH significativamente più bassi rispetto al gruppo in controllo "discreto" e "buono".

Considerando il pregresso controllo farmacologico (stabilito mediante la valutazione delle dimensioni dei surreni e dei livelli medi di 17-OH progesterone, le misure antropometriche e l'età ossea durante il periodo pre- e puberale), i **pazienti** che avevano mostrato uno "**scarso**" controllo presentavano una **concentrazione nemaspermica peggiore** di chi aveva avuto un controllo "discreto" o "buono" (2.2 milioni/mL vs 18.7 milioni/mL e 19.9 milioni/mL, rispettivamente). Inoltre, nei pazienti con controllo "scarso" e "discreto" in epoca pre- e puberale si riscontravano **T-ART** nel 80% e nel 50% dei casi rispettivamente, **di dimensioni maggiori** nei soggetti con pregresso controllo "scarso"; nei pazienti con pregresso controllo "buono", invece, non sono stati riscontrati T-ART. Infine, le dimensioni delle T-ART mostravano una correlazione inversa con la qualità dei parametri seminali.

### Commento

Questo studio conferma l'elevata prevalenza di T-ART in soggetti affetti da CAH ed evidenzia l'importanza di un adeguato controllo farmacologico con glucocorticoidi che deve iniziare sin dall'infanzia, per evitare l'insorgenza e la crescita di T-ART e le alterazioni del liquido seminale, oltre che ovviamente per evitare le conseguenze dell'iposurrenalismo. A tal proposito, è noto come le **T-ART** siano **lesioni potenzialmente reversibili**, come mostrato dalla riduzione o scomparsa dopo adeguamento della terapia sostitutiva con glucocorticoidi, e conseguente miglioramento dei parametri seminali (3).

Gli autori sottolineano anche la potenziale utilità del dosaggio ormonale al livello del capello, peraltro non diffuso nella pratica clinica, che mostrerebbe la media dei valori negli ultimi tre mesi, dunque corrispondenti al periodo di un intero ciclo di spermatogenesi.



Tuttavia, lo studio presenta delle **limitazioni**, tra cui l'assenza di uno studio longitudinale delle T-ART nel tempo e l'assenza dei valori di ACTH, i quali possono avere un ruolo cruciale proprio sulla presenza e persistenza delle lesioni intra-testicolari. Inoltre, non viene effettuata una subanalisi sulla base della tipologia di trattamento con glucocorticoidi.

Gli autori ribadiscono, infine, l'importanza di un adeguato *counselling* nei giovani pazienti affetti da CAH, volto a specificare i rischi legati a una scarsa aderenza terapeutica nel tempo.

#### **Bibliografia**

1. Auchus JR. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Molec Cell Endocrinol* [2015, 408: 190–7](#).
2. Barwick TD. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol* [2005, 60: 953-9](#).
3. Mazzilli R. The high prevalence of testicular adrenal rest tumors in adult men with congenital adrenal hyperplasia is correlated with ACTH levels. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2019, 10: 335](#).
4. Rohayem J. Semen quality and testicular adrenal rest tumour development in 46,XY congenital adrenal hyperplasia: the importance of optimal hormonal replacement. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: 487-501](#).