

## **SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE (escluso 21-idrossilasi deficit di)**

### **Codice di esenzione RCG020**

#### **Definizione**

L'iperplasia Surrenalica Congenita (ISC; Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH) o sindrome adreno-genitale (SAG) è un disordine genetico autosomico recessivo dovuto al deficit di uno dei cinque enzimi coinvolti nella sintesi del cortisolo a livello della corteccia surrenalica: 21-idrossilasi (21-OH), 11-idrossilasi (11-OH), 3beta-idrossisteroide deidrogenasi (3beta-HSD), 17-idrossilasi (17-OH), 20,22-desmolasi.

#### Deficit di 11beta-idrossilasi

Circa il 5-8% dei casi di ISC sono dovuti al deficit di 11beta-idrossilasi (11OHD), con un'incidenza di 1:100.000-200.000 nati vivi. Il deficit di 11beta-idrossilasi comporta una ridotta secrezione di cortisolo e l'accumulo dei precursori a monte (11-desossicortisolo e desossicorticosterone - DOC). Il DOC presenta una discreta attività mineralcorticoide e la sua sovrapproduzione causa ritenzione di sali e ipertensione. I precursori accumulati si impegnano nella via biosintetica degli androgeni portando a iperandrogenismo, che si manifesta con severa virilizzazione dei genitali esterni nel neonato femmina e pubertà precoce periferica in entrambi i sessi.

Esiste anche una forma non classica, la cui frequenza è sconosciuta, che si presenta con la comparsa di segni di iperandrogenismo durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta con valori pressori nei limiti di norma.

#### Deficit di 3beta-idrossisteroide deidrogenasi

In questa forma di ISC tutte e tre le vie steroidogeniche sono compromesse (glucocorticoidi, mineralcorticoidi e steroidi sessuali). La maggior parte degli affetti vengono riconosciuti alla nascita per l'insorgenza di insufficienza surrenalica dovuta al deficit di cortisolo e aldosterone. Le femmine possono presentare una modesta virilizzazione dei genitali esterni, mentre i maschi mostrano vari gradi di alterato sviluppo dei genitali esterni, che vanno dall'ipospadia alla presenza di genitali completamente femminili. Talvolta i sintomi sono scarsi e la diagnosi viene posta più tardivamente per la comparsa di pubarca prematuro o ritardo puberale. Esiste anche una variante tardiva, che si manifesta con irsutismo e irregolarità mestruali nelle giovani donne.

#### Deficit di 17alfa-idrossilasi

Il deficit di 17alfa-idrossilasi (17OHD) è una rara forma di ISC, che conta per l'1% di tutti i casi di ISC. Tale condizione si caratterizza per il deficit di glucocorticoidi e di steroidi sessuali e accumulo di corticosterone e DOC, che causano ipertensione ipokaliemica. La carenza degli steroidi sessuali determina nei soggetti 46XY la presenza di genitali esterni completamente femminili con una vagina a fondo cieco e testicoli intraddominali o,

più raramente, ridotta virilizzazione. Nei soggetti 46XX si manifesta con amenorrea primaria e in entrambi i sessi non avviene lo sviluppo puberale a causa di un ipogonadismo ipergonadotropo.

#### Deficit di 20,22-desmolasi

Il deficit dell'enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo (20,22-desmolasi, CYP11A1, P-450scc -side chain cleavage enzyme-) è un disordine estremamente raro, di cui sono stati riportati pochi pazienti con insufficienza surrenalica grave e diversi gradi di alterazioni dei genitali esterni.

#### Deficit di StAR\*

StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein) è una fosfoproteina mitocondriale che media la risposta acuta allo stimolo steroidogenico aumentando il trasporto del colesterolo dall'esterno all'interno della membrana mitocondriale. Un suo difetto determina una sintomatologia simile al deficit di 20,22-desmolasi con insufficiente produzione di tutti gli steroidi surrenalici e gonadici e aumento dell'ACTH (ormone adrenocorticotropo).

#### Deficit di P450 ossidoreduttasi \*

Il deficit di questa proteina dà un fenotipo complesso che differisce dalle altre ISC in quanto associa malformazioni scheletriche alle alterazioni della steroidogenesi. Le femmine affette possono presentare significativa virilizzazione dei genitali esterni, mentre i maschi affetti possono essere scarsamente virilizzati, con gradi variabili dal micropene all'ipospadia perineoscrotale. Inoltre il riscontro di segni di virilizzazione materna avvalorava la diagnosi. Nelle femmine affette non si assiste alla progressione della virilizzazione nel periodo post-natale. In alcuni casi le manifestazioni di malattia si rendono evidenti durante l'adolescenza con amenorrea primaria e ovaio policistico.

\* StAR e P450 ossidoreduttasi costituiscono una tappa fondamentale per la steroidogenesi e pertanto il loro deficit è assimilabile agli altri difetti enzimatici ai fini dell'esenzione.

### ***Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)***

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

In epoca prenatale:

- gravidanze a rischio di ISC forma classica (familiarità, genitori eterozigoti);
- discordanza tra genotipo e fenotipo fetale.

In epoca neonatale:

- neonati con genitali esterni ambigui;
- neonati con iposurrenalismo sospetto o accertato (iponatremia);
- neonati maschi con iperpigmentazione dei genitali esterni;
- neonati risultati positivi allo screening per ISC;
- discordanza tra genotipo e fenotipo.

In epoca prepuberale:

- pubertà precoce;
- clitoridomegalia;
- pubarca precoce;
- acne/seborrea;
- iperstaturalismo in relazione all'età cronologica e al target genetico;
- accelerazione della velocità di crescita;
- ipertensione.

In epoca puberale:

- clitoridomegalia;
- iperandrogenismo clinico (acne, irsutismo, alopecia, oligo/amenorrea);
- ritardo puberale;
- ipogonadismo ipergonadotropo;
- amenorrea primaria;
- ipertensione.

In età adulta:

- familiarità;
- iperandrogenismo clinico (acne, irsutismo, alopecia, oligo/amenorrea);
- bassa statura;
- ridotta fertilità (oligo/azoospermia, disfunzione ovarica);
- soggetti a rischio di poter avere figli affetti da forma classica di ISC (partner affetto da forma classica o portatore di mutazione severa);
- ipogonadismo ipergonadotropo;
- amenorrea primaria;
- ipertensione.

### ***Criteria diagnostici***

*Criteria di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### **ELEMENTI CLINICI**

Non applicabile.

#### **DATI LABORATORISTICI**

##### Deficit di 11beta-idrossilasi

- valori elevati di 11-deossicortisolo e DOC associati ad aumento di Delta4-androstenedione, ACTH, testosterone; valori lievemente elevati di 17-OH-progesterone e bassi valori di cortisolo e renina.

#### Deficit di 3beta-idrossi steroido deidrogenasi

- valori elevati di delta5-steroidi (pregnenolone, 17-OH-pregnenolone e DHEA) con rapporto delta5-steroidi/delta4-steroidi (progesterone, 17-OH-progesterone e delta4-androstenedione) elevato.

#### Deficit di 17alfa-idrossilasi

- valori elevati di pregnenolone, progesterone, corticosterone, DOC associati ad aumento di ACTH e a bassi valori di cortisolo, renina, 17-OH-progesterone, DHEAS, delta4-androstenedione, testosterone.

#### Deficit di 20,22-desmolasi

- valori elevati di ACTH con bassi valori di tutti gli steroidi surrenalici.

#### Deficit di StAR

- valori elevati di ACTH con bassi valori di tutti gli steroidi surrenalici.

#### Deficit di P450 ossidoreduttasi

- valori di ACTH basali normali o elevati con valori di cortisolo basali normali ma poco responsivi allo stimolo con ACTH. Valori di pregnenolone, progesterone, 17-OH-pregnenolone e 17-OH-progesterone basali e/o dopo stimolo con ACTH spesso elevati. Valori di DHEAS e androstenedione basali e/o dopo stimolo con ACTH normali o ridotti.

### ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile.

### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La conferma diagnostica è data dall'analisi molecolare specifica per:

- deficit di 11beta-idrossilasi;
- deficit di 3beta-idrossi steroido deidrogenasi;
- deficit di 17alfa-idrossilasi;
- deficit di 20,22-desmolasi;
- deficit di StAR;
- deficit di P450 ossidoreduttasi.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ["L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"](#)*

### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- Dosaggio degli steroidi surrenalici;
- dosaggio di ACTH, renina, glicemia, elettroliti, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), testosterone, SHBG (Sex Hormone Binding Globulin);

- test di funzionalità surrenalica con ACTH per dosaggio degli steroidi surrenalici basali e dopo stimolo;
- monitoraggio della pressione arteriosa;
- radiografia del polso e della mano sinistra per la valutazione dell'età scheletrica (dal secondo anno di età cronologica);
- ecografia pelvica;
- ecografia surrenalica;
- cariotipo.

## **Criteri Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: " [Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#) ".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

## **TERAPIE MEDICHE**

Terapia sostitutiva glicoattiva (idrocortisone\*, cortisone acetato, prednisone, prednisolone, desametasone)

Gli scopi della terapia sostitutiva sono: prevenire le crisi surrenaliche, permettere un'adeguata crescita staturale e il raggiungimento di un benessere psicofisico, favorire una corretta acquisizione di identità di genere, garantire una normale fertilità.

È importante assicurarsi che la dose di glucocorticoidi sia sufficiente a evitare l'iperandrogenismo quando presente. Occorre monitorare attentamente i segni di un eventuale ipercorticismo come il rapido incremento ponderale, il rallentamento della crescita, l'ipertensione, le strie rubrae, l'osteopenia, l'intolleranza glucidica e la dislipidemia. Tutti i pazienti con la forma classica devono essere trattati con la terapia glucocorticoide non appena posta la diagnosi. Il tipo di glucocorticoide usato e la modalità di somministrazione variano a seconda delle età: nei bambini il trattamento preferibile è l'idrocortisone a dosi di 10-15 mg/m<sup>2</sup>/die in due o tre somministrazioni quotidiane. La dose di glucocorticoidi necessaria è maggiore in epoca neonatale, potendo raggiungere per un breve periodo anche valori di 40 mg/m<sup>2</sup>/die. Durante l'adolescenza e l'età adulta l'idrocortisone può essere sostituito dal prednisone (fino a 5 mg/die in due somministrazioni giornaliere) o dal desametasone (0.25-0.5 mg/die in singola dose serale o in due somministrazioni quotidiane). Il trattamento viene somministrato per via orale, tuttavia nei primi mesi di vita può essere preferita una somministrazione per via intramuscolare.

In caso di stress (malattie febbrili, traumi, interventi chirurgici minori) la dose deve essere aumentata (raddoppiata o triplicata). In caso di impossibilità ad avere un corretto assorbimento per via orale (vomito, diarrea) e in corso di interventi chirurgici maggiori, la somministrazione di idrocortisone deve essere eseguita per via intramuscolare o endovenosa.

Il trattamento dei pazienti con la forma NC non sempre è necessario.

### Terapia sostitutiva mineraloattiva (fludrocortisone\*, desossicorticosterone acetato-DOCA)

In caso di deficit di mineraloattivi, in aggiunta al trattamento con glucocorticoidi, è richiesto anche il trattamento con mineralcorticoidi (fludrocortisone alla posologia di 0.05-0.2 mg/die). La dose di fludrocortisone si riduce in modo inversamente proporzionale all'età e, a volte, non è necessaria la supplementazione nell'adulto.

### Terapia sostitutiva con estrogeni/estrogeni/estrogeni/testosterone

Nelle forme cliniche con assenza/ridotta sintesi di steroidi sessuali è necessario intraprendere dall'età della normale pubertà una terapia sostitutiva. Questa terapia consente un adeguato sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali e favorisce la mineralizzazione ossea.

Cloruro di Sodio (NaCl):

- nel primo anno di vita è utile come supplemento (1-2 g/die), nel caso di deficit di mineraloattivi.

Pubertà precoce centrale:

- ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) analogo.

Iperandrogenismo clinico (acne, irsutismo, oligomenorrea):

- estrogeni/estrogeni-progestinici;
- antiandrogeni.

Insulino-resistenza e sindrome metabolica:

- metformina.

Sterilità:

- terapie da valutare in base alla situazione clinica.

Osteopenia/osteoporosi:

- bifosfonati/terapie mediche;
- calcio, vitamina D.

### Terapia prenatale

Nelle gravidanze a rischio per feti affetti da forma classica con virilizzazione dei genitali esterni, è possibile eseguire una terapia prenatale nel caso di feto femmina affetto. Tale terapia deve essere eseguita in Centri di provata esperienza.

*\* Le formulazioni per os non sono in commercio in Italia, ma reperibili attraverso le ASL e i presidi ospedalieri.*

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Centro di riferimento della RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale, purché compresi negli appositi elenchi ministeriali disponibili online e periodicamente aggiornati:

[Ministero della Salute - Registro degli integratori alimentari.](#)

[Ministero della Salute - Elenco dispositivi medici registrati.](#)

[Ministero della Salute - Registro nazionale alimenti a fini medici speciali.](#)

## INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Genitoplastica masculinizzante	L'intervento chirurgico è indicato in caso di ipospadia e/o criptorchidismo in soggetti di sesso maschile.
Genitoplastica femminilizzante - clitoridoplastica	L'intervento chirurgico sui genitali è indicato in caso di virilizzazione dei genitali esterni nelle bambine affette dalle forme classiche. L'intervento è la genitoplastica che consiste in clitoridoplastica, modellamento delle piccole labbra e vaginoplastica. C'è un consenso più o meno unanime sulla tempistica dell'intervento che dovrebbe essere eseguito entro i primi 6 mesi di vita, per evitare problemi psicologici legati all'indeterminazione del sesso fenotipico. Esistono due tipi di approcci: secondo alcuni autori è meglio procedere precocemente alla clitoridoplastica e successivamente, in età adolescenziale, alla vaginoplastica, in modo tale da sfruttare l'effetto di maggiore distensibilità conferita alla vagina dagli estrogeni; altri autori invece preferiscono intervenire in un unico tempo.
Adrenalectomia	Sono stati riportati casi di adrenalectomia bilaterale per le forme severe non controllabili con la terapia medica. Il maggiore beneficio di questa procedura consiste nell'ovviare alla necessità di somministrare una dose sopra-fisiologica di glucocorticoidi per sopprimere l'iperandrogenismo quando presente. Ovviamente questi pazienti necessitano di una terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Inoltre deve essere considerato il rischio chirurgico ed anestesilogico e un possibile aumento in suscettibilità delle crisi surrenaliche e della morte improvvisa.
Gonadectomia	L'intervento di gonadectomia può essere indicato nei soggetti XY con fenotipo femminile.
Asportazione di adrenal rest testicolari/orchiectomia	In caso di adrenal rest testicolari non controllabili con la terapia medica, può essere preso in considerazione l'intervento chirurgico.

NOTA: in età adolescenziale e adulta può essere indicato l'utilizzo di divaricatori vaginali.

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Centro di riferimento della Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Psicologico	Opportuni colloqui psicologici al momento della diagnosi con i genitori e successivamente con il paziente, da intensificarsi durante l'adolescenza, in particolare in relazione alle prime esperienze sessuali. Inoltre è utile prevedere ulteriori valutazioni in base alle necessità del paziente e al suo stato psico-emotivo e/o al dato clinico.

### **Aspetti assistenziali**

Considerare le normative che regolano l'invalidità civile (si vedano Legge 30 marzo 1971, n. 118 e Legge 5 febbraio 1992, n. 104). In particolare le forme classiche possono essere assimilabili all'iposurrenalismo grave (codice 9316 della tabella delle percentuali d'invalidità - Decreto Ministeriale - 5 febbraio 1992).

Quando si tratta di minori affetti dalla forma classica si può avere il diritto di beneficiare della Legge n. 104/1992 senza chiedere necessariamente l'invalidità civile.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

*Per conoscere le Associazioni di pazienti e famiglie attive sul territorio nazionale, consulta la pagina dedicata nel sito web del Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare:*

[malattierare.marionegri.it/database/associazioni](http://malattierare.marionegri.it/database/associazioni)

### **Monitoraggio**

#### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita pediatrica endocrinologica	Ogni 3 mesi fino ai 2 anni di vita. Successivamente ogni 6 mesi.
Visita endocrinologica in età adulta	Ogni 6-12 mesi.
Visita chirurgica ed urologica in età pediatrica	Nei maschi con alterazioni genitali (criptorchidismo, ipospadia, pene recurvatum) pre-intervento, dopo l'intervento in base a indicazione chirurgica e nell'adolescenza. Nelle bambine con forma classica pre-intervento, dopo l'intervento, in base alle indicazioni chirurgiche e nell'adolescenza.
Visita chirurgica ed urologica	Su indicazione clinica.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita ginecologica Visita andrologica	Dalla pubertà.
Visita psicologica/neuropsichiatrica infantile	Su indicazione clinica*.
Visita e consulenza genetica	Al momento del sospetto diagnostico e dell'esecuzione dell'analisi genetica. Prima di eventuali gravidanze per i soggetti affetti. Nelle gravidanze a rischio di forme classiche.
Controllo ormonale (gli ormoni da controllare variano in base al difetto enzimatico)	Ogni 3 mesi nel primo anno di vita, ogni 4 mesi nel secondo anno di vita e successivamente ogni 6 mesi. Ulteriori controlli vanno previsti in caso di cambio di dosaggio della terapia, oppure in seguito alla comparsa di segni/sintomi nuovi (acne, accelerazione dell'età ossea, ecc.). In età adulta tali esami sono da eseguirsi ogni 6-12 mesi se buona compliance e in assenza di problemi clinici. Nella donna dopo il menarca sono da eseguirsi in fase follicolare.
Rx polso e mano sinistra per età ossea	Dai 2 anni, 1 volta all'anno fino alla saldatura delle cartilagini di accrescimento.
Monitoraggio della pressione arteriosa (PA)	Ogni 6 mesi. Se alterata, monitoraggio della PA delle 24 ore.
Dosaggio insulina e profilo lipidico	Ogni 12-24 mesi o in base alla clinica.
Ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo, testosterone	Dalla pubertà in base alla clinica.
Ecografia surreni	Su indicazione clinica.
Ecografia pelvica/ecografia testicolare	Dalla pubertà su indicazione clinica. L'ecografia pelvica nelle femmine va eseguita in epoca puberale/post-puberale per controllare l'eventuale tendenza alla formazione di cisti ovariche. L'ecografia testicolare nel maschio va eseguita in età puberale ed adulta per il controllo di eventuali "adrenal rests".
Vaginografia	Prima dell'intervento nelle femmine, su indicazione chirurgica.
Spermiogramma	Nell'adulto.
Densitometria assiale a raggi X (DEXA) o ultrasonografia ossea	1 volta nei soggetti pre-puberi (< 10 anni); dalla pubertà su indicazione clinica.
Metabolismo del calcio	Ogni 12-24 mesi o in base alla clinica.

\* Possiamo ritenere opportuni colloqui psicologici al momento della diagnosi con i genitori, successivamente valutazioni con il paziente a 3-4 anni, a 6 anni, a 11-12 anni e da intensificarsi durante l'adolescenza, in particolare in relazione alle prime esperienze sessuali. Inoltre è utile prevedere ulteriori valutazioni se necessità del paziente in base al suo stato psico-emotivo e/o al dato clinico.

Momenti critici di valutazione psicologica per le pazienti affette e le loro famiglie sono:

- al momento della diagnosi per i genitori e per l'informazione sulla patologia;
- nel follow-up per valutare la percezione della terapia e l'informazione sulla patologia;
- in caso di non compliance delle cure;

- come preparazione all'intervento chirurgico correttivo dei genitali;
- alle prime esperienze sessuali.

## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Endocrinologo pediatra	Come da indicazioni sopra riportate.
Endocrinologo dell'adulto	
Neonatologo	
Pediatria	
Ginecologo/Andrologo	
Urologo pediatra/chirurgo pediatra	
Urologo/chirurgo	
Psicologo/neuropsichiatra infantile/psicosessuologo	
Radiologo	
Genetista	
Dietologo	

NOTA: il follow-up della ISC in età evolutiva necessita della periodica valutazione del paziente da parte di differenti specialisti con l'esecuzione di indagini biomorali e strumentali.

Al fine di concentrare tali prestazioni in tempi sufficientemente contenuti e di garantire un'adeguata presa in carico del paziente da parte del centro di riferimento, si ritiene opportuno che la loro erogazione avvenga con modalità di Day Hospital, nei casi in cui la complessità d'insieme delle prestazioni rientri in quella prevista dalla normativa.

Nel percorso di questi pazienti appare importante garantire non solo una buona competenza nella gestione clinica, ma anche un supporto psicologico adeguato alle esigenze del paziente e della sua famiglia.

### **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. Tali Centri devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della Legge 175/2021, il documento di Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di Riferimento Europee*



*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Centri di riferimento sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).*

*Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per*

*le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle Norme di Riferimento.*

## ***Bibliografia essenziale***

---

Krone N, Arlt W.

Genetics of congenital adrenal hyperplasia.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 Apr; 23(2): 181-92.

Nimkarn S, New MI.

Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia.

Trends Endocrinol Metab 2008; 19(3): 96-9.

Krone N, Dhir V, Ivison E, Arlt W.

Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency.

Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 162-172.

Mermejo LM, Elias LLK, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M.

Refining hormonal diagnosis of type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on hsd3b2 genotyping.

J Clin Endocrinol Metab 2006; 90(3): 1287-1293.

Christenson LK, Strauss JF.

Steroidogenic acute regulatory protein: an update on its regulation and mechanism of action.

Arch Med Res 2001; 32: 576-586.

Tajima T, Fujieda K, Kouda N, Nakae J, Miller WL.

Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency.

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (8): 3820-3825.

Yanas T.

17-Hydroxylase/17,20-17 $\alpha$ -hydroxylase Defects.

J Steroid Biochem Molec Biol 1995; 53 (1-6): 153-157

**Redazione a cura degli specialisti dei Centri di Riferimento  
della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia  
Data prima edizione Dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*

**" Composizione Gruppo di lavoro "**

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)*

*Telefono: 035-4535304*

*Riferimenti bibliografici*

***I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:***

***Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:***

***SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE (escluso 21-idrossilasi deficit di) - RCG020***

***A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia***

***Data prima edizione Dicembre 2010***

***Ulteriori revisioni:***

***03-2018***

***<https://malattierare.marionegri.it/pdta-schede>***

Stampato il: 21/11/2025



Regione  
Lombardia

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*