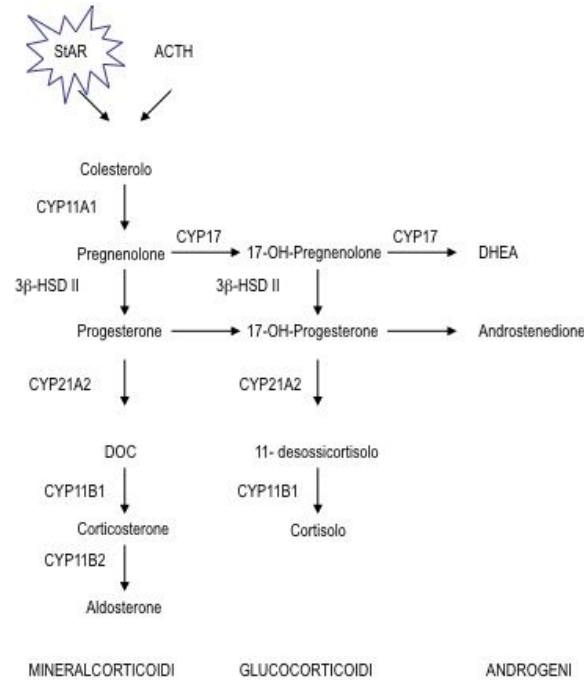


Deficit di StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein) e di P450scc (P450 side chain cleavage).

S.Tumini

Dipartimento di Pediatria, Università di Chieti, Chieti.



Deficit di StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein)

L'iperplasia congenita lipoidea (Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia – LCAH) (OMIM: 201701) è una malattia autosomica recessiva, molto rara in Europa e Nord America, mentre nei Paesi Asiatici la sua prevalenza è di circa 1:300.000 nati. Determina blocco completo della steroidogenesi. Il difetto fu identificato inizialmente come deficit di conversione del colesterolo in pregnenolone e definito deficit di 20-22 desmolasi. L'osservazione che P450scc è normale nei soggetti LCAH portò all'individuazione nel gene della Steroidogenic Acute Regulatory protein (StAR) di mutazioni responsabili di LCAH (1). StAR regola il passaggio del colesterolo dalla superficie esterna della membrana mitocondriale a quella interna, dove si avvia la steroidogenesi per azione di P450scc. Il corrispondente gene è situato sul locus 8p11.2, è costituito da sette esoni e sei introni ed è espresso nel surrene, nel testicolo, nel cervello ma non nella placenta (2). Sono state descritte oltre 40 mutazioni.

Il modello "two-hits" spiega la sequenza delle manifestazioni cliniche (3); la deposizione di colesterolo nelle cellule steroidogenetiche distrugge (4):

- nel maschio le cellule di Leydig a causa della stimolazione fetale da parte di hCG;
- in entrambi i sessi precocemente la zona fetale del surrene e alla nascita la zona glomerulare e fascicolata;
- nella femmina alla pubertà l'ovaio in seguito alla stimolazione di LH e FSH.

LCAH si manifesta clinicamente nei primi mesi di vita con insufficienza surrenalica severa (vomito, diarrea, disidratazione, iponatremia, ipopotassiemia) (5). Ci sono tuttavia casi in cui sono presenti genitali maschili normali e l'insufficienza surrenalica si manifesta tardivamente (non-classical LCAH) (6).

Nelle forme classiche l'insufficienza surrenalica con perdita di sali presenta manifestazioni cliniche sovrapponibili nei soggetti 46,XX e 46,XY e l'insufficienza testicolare si manifesta nei soggetti 46,XY con "sex reversal" (7). Nei soggetti 46,XX la funzione ovarica può permettere la comparsa di pubertà e menarca con cicli anovulatori e si associa ad ipogonadismo ipergonadotropo (8). Dopo l'inizio della pubertà è stata descritta la comparsa di cisti follicolari con possibilità di torsione ovarica (9) e l'associazione con quadri malformativi del SNC e la sindrome di Chiari tipo 1 (7).

Deficit di P450_{scc} (Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme)

L'enzima P450_{scc} è codificato dal gene *CYP11A1*, situato sulla parte interna della membrana mitocondriale e converte il colesterolo in pregnenolone, dando inizio alla steroidogenesi (10). Il deficit di P450_{scc} (OMIM: 118485) compromette la steroidogenesi surrenalica e gonadica. Sono stati riportati solo 19 casi in letteratura (11). Le cellule surrenaliche e gonadiche che esprimono StAR esprimono anche P450_{scc}. Il quadro clinico è indistinguibile dai pazienti con LCAH classica e non classica. Le forme con parziale compromissione di p450_{scc} possono presentarsi tardivamente senza DSD.

Nei pazienti LCAH i surreni appaiono massivamente aumentati di volume mentre nei pazienti con deficit di P450_{scc} sono di volume diminuito. La diagnosi definitiva viene posta dopo conferma genetica.

Bibliografia

1. Lin D, Sugawara T, Strauss J, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* [1995, 267: 1828-31](#).

2. Sugawara T, Holt JA, Driscoll D, et al. Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* [1995, 92: 4778–82](#).
3. Miller WL. Mitochondrial specificity of the early steps in steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* [1995, 55: 607–16](#).
4. Metherell LA, Naville D, Halaby G, et al. Nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 3865–71](#).
5. King SR, Bhangoo A, Stocco DM. Functional and physiological consequences of StAR deficiency: role in lipid congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* [2011, 20: 47–53](#).
6. Baker BY, Lin L, Kim CJ, et al. Nonclassic congenital lipid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 4781–5](#).
7. Sertedaki A, Dracopoulou M, Voutetakis A, et al. Long-term clinical data and molecular defects in the STAR gene in five Greek patients. *Eur J Endocrinol* [2013, 168: 351–9](#).
8. Bhangoo A, Buyuk E, Oktay K, Ten S. Phenotypic features of 46, XX females with StAR protein mutations. *Pediatr Endocrinol Rev* [2007, 5: 633–41](#).
9. Kaku U, Kameyama K, Izawa M, et al. Ovarian histological findings in an adult patient with the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) deficiency reveal the impairment of steroidogenesis by lipid deposition. *Endocr J* [2008, 55: 1043–9](#).
10. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* [2011, 32: 81–151](#).
11. Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{sc}. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 713–20](#).