

Deficit di 17 -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 3

S. Bertelloni ¹, A. Balsamo ².

¹ Dipartimento Materno-infantile, UO Pediatria Universitaria, Azienda OU Pisana, Pisa; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità Operativa di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Azienda OU di Bologna, Bologna.

Il deficit di 17 -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 3 (esistono altri 13 isoenzimi espressi al di fuori del tessuto gonadico) (1) [17 -HSD3 (OMIM n. 264300), in passato riportato anche come deficit di 17-chetosteroide-reduttasi] viene trasmesso con modalità autosomica recessiva e rappresenta il più frequente dei 46,XY DSD da alterata sintesi del testosterone. Il deficit enzimatico altera infatti il passaggio critico da Δ^4 -androstenedione a testosterone (figura 1).

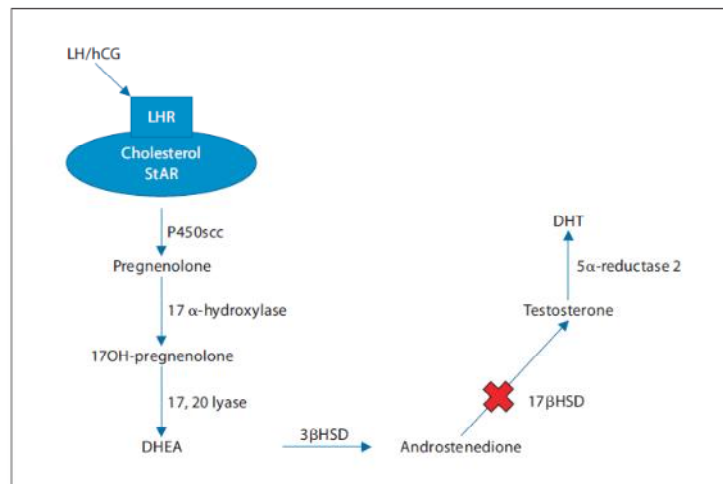


Figura 1. Via biosintetica degli androgeni, con deficit di 17 HSD-3 indicato con una croce rossa. La produzione di androgeni è controllata da vari enzimi. 17 HSD-3 converte il 4-androstenedione in testosterone con un processo di riduzione (da ref.1)

Sebbene l'esatta frequenza del deficit di 17 -HSD3 non sia nota, è stata descritta una diversa incidenza in rapporto alle varie popolazioni: in Olanda, è molto raro (incidenza stimata ~1: 147.000), mentre nelle regioni con alto livello di consanguineità risulta relativamente frequente (es. popolazioni araba della striscia di Gaza: ~1: 100-300). Non sono rari errori diagnostici, in quanto persone con questo DSD vengono spesso diagnosticate come affette da AIS (2).

Clinica

Alla nascita, i neonati presentano usualmente un fenotipo esterno femminile o modesta

clitorido-megalia e fusione posteriore delle grandi labbra; i testicoli sono endo-addominali o a volte localizzati nelle grandi labbra. Date le caratteristiche fenotipiche, usualmente viene assegnato un sesso femminile. Meno frequentemente, si ha un'evidente ambiguità dei genitali con ipospadia più o meno importante e/o micropene.

Alla pubertà ó nelle bambine non diagnosticate e con gonadi intatte - si ha usualmente una virilizzazione del fenotipo (crescita di peluria androgeno-dipendente, abbassamento del timbro della voce, crescita delle masse muscolari di tipo maschile, incremento delle dimensioni del clitoride fino a 5-10 cm) in conseguenza di aumento dei livelli di testosterone prodotto probabilmente da altri isoenzimi sotto lo stimolo dell'LH. Tuttavia, le caratteristiche fenotipiche sono non specifiche, risultando largamente sovrapponibili con quelle di altri 46,XY DSD da alterata sintesi o azione degli androgeni.

Dopo la pubertà, si può avere un cambiamento di sesso da femminile a maschile (tale evento è riportato maggiormente nei soggetti che vivono nelle aree ad alta frequenza di questo DSD) (tabella 1).

Tabella 1. Deficit di 17 -HSD3: sesso assegnato alla nascita e successive ri-assegnazioni in regioni ad alta incidenza e nei paesi occidentali				
Epoca della vita	Sesso assegnato			
	Striscia di Gaza		Paesi Occidentali	
	Maschile	Femminile	Maschile	Femminile
Alla nascita	7	10	2	29
Riassegnato in prepubertà	15	2	—	—
Riassegnato dopo pubertà	11	—	3	—
Totale	33	12	5	29

Diagnosi

Dal punto di vista endocrino, ridotti livelli di testosterone con incremento dei valori di $\Delta 4$ -androstenedione determinano un rapporto tra i due steroidi < 0.8 , che permette la diagnosi. In età prepubere, deve essere effettuato un hCG test per la bassa sensibilità dei valori basali (tabella 2).

Tabella 2. Deficit di 17 -HSD3: rapporto T/Δ4-A (cut-off 0.8) in rapporto all'età						
Età	< 6 mesi		1-10 anni		11-18 anni	
	basale	picco	basale	picco	basale	picco
Soggetti (n.)	9	9	7	20	24	14
Sensibilità (%)	100	89	57	90	92	93

L'analisi molecolare del gene *HSD17/B3* permette la diagnosi di certezza. Sono state riportate in letteratura circa 30 mutazioni, senza una chiara relazione genotipo-fenotipo (2).

Trattamento

Per un trattamento ottimale, è indispensabile una diagnosi di certezza. In linea generale, una diagnosi molto precoce può indirizzare verso un'assegnazione di sesso di tipo maschile (3). Le bambine con fenotipo quasi o completamente femminile possono essere allevate come femmine, anche per la probabile mancata androgenizzazione del sistema nervoso centrale, dati i livelli molto bassi di testosterone prima della pubertà.

Nelle bambine con diagnosi molto tardiva in epoca puberale, la decisione finale di assegnazione del sesso richiede un percorso molto complesso anche dal punto di vista psicologico. Nei soggetti con maggiore virilizzazione, è indicata l'assegnazione al sesso maschile. Alla pubertà, si dovrà effettuare, se necessario, un trattamento sostitutivo con steroidi sessuali.

Bibliografia

1. George MM, New MI, Ten S, et al. The clinical and molecular heterogeneity of 17-HSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr* [2010, 74: 229-640](#).
2. Bertelloni S, Balsamo A, Giordani L, et al. 17-Hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: from pregnancy to adolescence. *J Endocrinol Invest* [2009, 32: 666-70](#).
3. Jürgensen M, Hampel E, Hiort O, Thyen U. Any decision is better than none Decision-making about sex of rearing for siblings with 17-Hydroxysteroid-dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* [2006, 35: 358-670](#).