



Associazione Regionale Famiglie Sindrome  
Adreno-Genitale ODV  
*ArfsAG*

Iscritta al RUNTS protocollo n. 1504285 del 03.08.2022 -Albo Associazioni  
Volontariato Regione Emilia Romagna Prot. 12058 Anno 2008 Registro del  
Volontariato della Provincia di Bologna Protocollo N.° 88434 / 2005

**VI Giornata Nazionale di Studio (ISC)**  
**ISC: Assistenza personalizzata ed impronta Europea**

Progetto PREDEX: famiglie trattate in epoca  
prenatale  
e

Revisione della casistica Europea

Dott.ssa Rita Ortolano  
Dott.ssa Sofia Vissani  
Dott. Antonio Balsamo

Programma di Endocrinologia Pediatrica,  
IRCCS, AOU di Bologna

Bologna | 15 Ottobre 2022  
[CampusAlma Mater](http://www.campusalma.com) Via Sacco, 12 Bologna

# **PREDEX: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia with dexamethasone – a longitudinal study of outcome measures for mother and child**



- Studio multicentrico coordinato dal Karolinska Institute (Stoccolma)
- Obiettivo: Diagnosi, trattamento e follow-up dei soggetti in famiglie a rischio per ISC.
- Identificazione di eventuali conseguenze fisiche, metaboliche e psicologiche del trattamento prenatale con desametasone nei feti e nelle madri trattati

# Razionale della terapia prenatale

- Prevenire le **modificazioni** dei genitali nelle femmine affette da iperplasia surrenalica congenita dovuta all'aumento **degli ormoni "androgeni" surrenalici fetali**
- Somministrando alla madre gravida un glicocorticoide (desametasone) in grado di attraversare la placenta
- Dimostrata efficacia nel prevenire **le modificazioni dei genitali** nelle femmine affette
- Viene introdotto negli anni
  - 1979 Prof. Maguelone Foret in Francia,
  - 1986 dalla Prof. Maria New in USA

PER CHI?

- Famiglie con già un figlio affetto



# Razionale della terapia prenatale

Quando?

- La virilizzazione avviene tra la 6°-8° settimana di gestazione
- Efficacia della terapia materna se intrapresa precocemente (> della 5° EG, < della 9° EG)
- 10 EG → Villocentesi → PCR per SRY (dati disponibili in 2-3 giorni)
- Se M: STOP terapia
- Se F (SRY negativo) → Analisi CYP21A2 ricerca mutazioni specifiche familiari (dati disponibili in 2 settimane circa)
- Se F sana: stop terapia
- Se F affetta → prosegue terapia per tutta la gravidanza

**7 feti/8 (M affetti e non affetti, F non affette)**

**assumono per un breve periodo di tempo ( 4-6 settimane), un trattamento non necessario!**

**Laboratori specializzati possono eseguire la determinazione del sesso dal DNA fetale del cromosoma Y nel sangue materno con Precisione del 99% (più precocemente), che potrebbe ridurre la necessità di trattamento di un feto affetto da 1:8 a 1:4.**

*Speiser et al Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia J Clin Endocrinol Metab, November 2018, 103(11):4043–4088*

***Size fractionation of cell free DNA; Massively Parallel Sequencing (MPS) da 6 sett EG***

Identificazione nel plasma materno di polimorfismi DNA ereditati dal padre o dalla madre con possibilità di eseguire analisi di *CYP21A2* in feti di entrambi i sessi; **Somministrazione prenatale di desametazone solo a feti affetti di sesso femminile**

# La nostra clinica

- Dagli anni '90 anche il Centro di Endocrinologia Pediatrica di Bologna, diretto all'epoca dal Prof. E. Cacciari, ha iniziato il trattamento secondo criteri internazionalmente accettati come routinari, ed ha proseguito fino al 2012
- Nel 2004 prime segnalazioni di possibili effetti collaterali di questa procedura sino ad allora considerata pratica routinaria

---

## **Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia**

Svetlana Lajic, Anna Nordenström, E Martin Ritzén<sup>1</sup> and Anna Wedell

*Departments of Molecular Medicine and <sup>1</sup>Woman and Child Health, Karolinska Institutet, S-17176 Stockholm, Sweden*

*(Correspondence should be addressed to A Wedell; Email: Anna.Wedell@cmm.ki.se)*

# Quali effetti collaterali?

1. Studi su **topi** sembrano dimostrare che la terapia materna con Dex si associa a

- Basso peso alla nascita
- Riduzione del numero dei glomeruli renali
- Aumentato rischio di ipertensione/sdr metabolica in età adulta

2. Effetti sulla madre

Unici realmente dimostrati che regredivano alla sospensione del dex

- Incrementi ponderale
- Strie
- Edema

Non dimostrati invece aumentato rischio di ipertensione e diabete gestazionale

3. Effetti sul feto?

- Descritti casi senza dimostrata correlazione di: IUGR, Idrocefalo, ipospadia, criptorchidismo, ipertrofia del setto interventricolare, ritardo dello sviluppo psicomotorio, disturbi comportamentali...

# Alcuni risultati pubblicati...

0021-972X/07/\$15.00/0  
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(2):542-548  
Copyright © 2007 by The Endocrine Society  
doi: 10.1210/jc.2006-1340

## **Cognitive Functions in Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia Treated Prenatally with Dexamethasone**

Tatja Hirvikoski, Anna Nordenström, Torun Lindholm, Frank Lindblad, E. Martin Ritzén, Anna Wedell, and Svetlana Lajic

Research article

2007



## Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function

Annick de Vries,<sup>1</sup> Megan C. Holmes,<sup>1</sup> Areke Heijnis,<sup>1</sup> Jürgen V. Seier,<sup>2</sup> Joritha Heerden,<sup>2</sup> Johan Louw,<sup>2</sup> Sonia Wolfe-Coote,<sup>2</sup> Michael J. Meaney,<sup>3</sup> Naomi S. Levitt,<sup>4</sup> and Jonathan R. Seckl<sup>1</sup>

European Journal of Endocrinology (2008) 159 309–316

ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

## **Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems?**

Tatja Hirvikoski<sup>1,2</sup>, Anna Nordenström<sup>2,3</sup>, Torun Lindholm<sup>5</sup>, Frank Lindblad<sup>6</sup>, E Martin Ritzén<sup>4</sup> and Svetlana Lajic<sup>2</sup>

# La nostra clinica

- Nel 2005 aderisce al protocollo Internazionale Predex (Karolinka Institute, Stockholm) che prevedeva un preciso programma di terapia e follow-up.
- Dal 2012 ha sospeso il trattamento prenatale con Desametazone, continuando ad attuare solo la diagnosi genetica prenatale mirata al consiglio genetico familiare.
- Nel 2014 un contratto di collaborazione stilato tra La Nostra Azienda OU (coordinatori Dott. Balsamo/Baronio) ed il Karolinska Institute (Coordinatrice Dott.ssa Lajic) fa partire la raccolta dati per valutare se vi sono stati effetti collaterali nei pazienti trattati.



- RICERCA DELLE CARTELLE
- TELEFONATE A CASA
- ORGANIZZAZIONE DEI CONTROLLI
- RACCOLTA CONSENSI

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Dipartimento Attività Integrata  
Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente  
Unità Operativa Pediatria – Direttore Prof. Andrea Pession  
Programma di Endocrinologia Pediatrica



ALMA MATER STUDIOSUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Responsabile  
Prof. L. Mazzanti  
e-mail: [l.mazzanti@unibo.it](mailto:l.mazzanti@unibo.it)

**Dirigenti Medici**  
Dott.ssa Milva Orquidea Bal  
Prof. Antonio Balsano  
Dott. Federico Barozzi  
Dott.ssa Erika Bettocchi  
Prof. ssa Alessandra Cassio  
Dott.ssa Annamaria Ferri  
Dott.ssa Emanuela Scavano  
Dott. Stefano Zucchini

**Medici Assegnisti**  
Dott. Giulio Maltoni  
Dott.ssa Federica Tamburrino  
e-mail: [pediatric@unibo.it](mailto:pediatric@unibo.it)

**Renatio**  
Coordinatore Infermieristico  
Dott.ssa Barbara Martelli  
Tel.: 051.636.4634  
**Infermiere Case Manager**  
Stefania Pitagora  
Pcd. 13 - Piano III  
Tel.: 051.636.4621

**Day Hospital ed Ambulatorio**  
Coordinatore Infermieristico  
Dott.ssa Patrizia Grandi  
Tel.: 051.636.4229  
**Infermiere Case Manager**  
Celia Rivola  
Pcd. 16 - Piano I  
Tel.: 051.636.4640  
Lunedì-Venerdì h. 13.00-14.30

**Prenotazione prime visite**  
Tel.: 800004080 (numero verde)  
**Prenotazioni controlli**  
Tel.: 051.636.4640  
Lunedì-Venerdì h. 13.00-14.30

**Segreteria**  
Sig. Francesca Predieri  
Tel.: 051.636.4443  
e-mail: [francesca.predieri@unibo.it](mailto:francesca.predieri@unibo.it)  
Portineria: Tel.: 051.636.3640

Bologna, li

Oggetto: **Consenso informato per adesione inserimento in follow-up internazionale PREDEX per bambini e madri già trattati in epoca prenatale per rischio Iperplasia Surrenale Congenita**

Il sottoscritto .....

Informato che la terapia con Desametazone attraverso la madre eseguita in epoca prenatale era stata accettata dai rispettivi genitori. Gli stessi, informati del rischio per il feto (per 7 feti su 8 non sarebbe necessaria alcuna terapia prenatale) e degli effetti collaterali materni (pirosi gastrica, aumento di peso eccessivo, strie rubre, alterata glicoregolazione etc.) che la terapia con Desametazone avrebbe potuto comportare, avevano acconsentito ad iniziare tale terapia durante la gravidanza, per la prevenzione di una eventuale virilizzazione dei genitali in caso di feto di sesso femminile affetto da sindrome adreno genitale congenita. Ciò comportava il monitoraggio degli eventuali effetti collaterali della terapia sul feto e sulla madre e lo sviluppo fisico e psicomotorio successivo alla nascita che doveva essere effettuato fino ai 18 anni di età secondo il protocollo internazionale Predex del quale si allega lo schema riassuntivo con tempistica degli interventi previsti nel periodo.

Firmando questo modulo Lei dichiara di:

- Aver letto, compreso e avuto tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni contenute nel "modulo di informazione per il paziente"
- Aver ottenuto, dal medico responsabile e dal suo staff, esaurienti spiegazioni a tutti i suoi dubbi.



# Pazienti convocati sottoposti a

- Visita auxologica (peso, statura, pressione, sviluppo puberale, target familiare...)
- Esami ematici: emocromo, glicemia, insulina, peptide c, Hb glicata, elettroliti, assetto lipidico, funzionalità epatica e renale, cistatina-c
- Esami urinari: proteinuria, creatininuria
- Valutazioni psicologiche...






# Valutazioni Psicologiche

- Questionari autosomministrati ai genitori dei bambini/ragazzi 5-18 anni →
  - Valutazione da parte dei genitori di diverse dimensioni che riguardano i figli: competenze sociali, problemi emotivo-comportamentali, temperamento, ansia sociale,...
- Questionari autosomministrati ai bambini/ragazzi 7-17 anni e >18 anni →
  - Valutazione prestazioni scolastiche, ansia sociale, ansia generalizzata, depressione, funzioni esecutive,...
- Valutazioni neuropsicologiche ai bambini ragazzi in base all'età (5-6, 7-17, >18) →
  - Valutazione funzionamento cognitivo, capacità attentiva, memoria di lavoro, memoria a breve termine, memoria a lungo termine,...
- Intervista per valutazione ruoli e comportamenti di genere

# STSM da Bologna a Stoccolma

- Confronto questionari
- Confronto metodi di scoring
- Correzione questionari
- Inserimento punteggi neuropsicologici e comportamentali nel database svedese
- Riflessioni sull'arruolamento di ulteriori partecipanti allo studio

# Database PredexStudy




<https://www.predexstudy.com/INSIDE/STUDY/showEn.asp?F01TKNKEY=15>



<a href="#">HOME</a>	<a href="#">INFO</a>	<a href="#">PATIENT</a>	<a href="#">CHANGE PASSWORD</a>	<a href="#">LOGOUT</a>
----------------------	----------------------	-------------------------	---------------------------------	------------------------

MAIN PAGE FOR PATIENT : MIT2

## MOTHER

LOCAL MEDICAL DOCTOR	FORM	DATE OF VISIT	CENTER
BALSAMO	Startup Form	2005-08-17	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 6	2005-08-23	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 10	2005-09-12	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 12		
	Gestational week 16	2005-10-18	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 20	2005-11-17	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 24	2005-12-19	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 28	2006-01-17	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 32		
	Gestational week 36	2006-02-17	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	Gestational week 38	2006-03-07	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	At Parturition	2006-03-26	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT
	2 months after parturition		
	1 year after parturition	2007-05-18	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPIT

**NATIONAL CENTER**  
S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL, UNIVERSITY OF BOLOGNA (IT)

**TREATMENT WITH DEXAMETHASONE**  
YES

**NUMBER OF FETUSES**  
1

**CYP21 GENOTYPE OF INDEX CASE**



[EDIT DATA](#) | [RETURN](#)

## CHILD : CIT2

DATE OF BIRTH	FORM	DATE OF VISIT	CENTER
2006-03-26	At birth	2006-03-26	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	6 months	2006-09-27	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	12 months	2007-05-18	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	18 months	2007-08-13	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	2 years	2008-05-05	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	3 years		
	4 years	2010-03-05	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	5 years	2011-03-31	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	6 years	2013-02-17	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	7 years		
	8 years		
	9 years	2015-11-20	S. ORSOLA-MALPIGHI HOSPITAL,
	10 years		

**PARTURICTION GESTATIONAL WEEK**  
(GW 41+2)

**TREATMENT WITH DEXAMETHASONE**  
YES

**CAH**  
-

# Risultati studio in collaborazione Bologna-Stoccolma

Endocrine (2020) 68:427–437

<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02244-1>

ORIGINAL ARTICLE



## Good overall behavioural adjustment in children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia

Valeria Messina<sup>1</sup> · Tatja Hirvikoski<sup>2,3</sup> · Leif Karlsson<sup>1</sup> · Sophia Vissani<sup>4</sup> · Lena Wallensteen<sup>1</sup> · Rita Ortolano<sup>4</sup> · Antonio Balsamo<sup>4</sup> · Anna Nordenström<sup>1</sup> · Svetlana Lajic<sup>1</sup>

Received: 26 December 2019 / Accepted: 24 February 2020 / Published online: 9 March 2020

© The Author(s) 2020

### Campione:

- 44 bambini e adolescenti CAH non trattati (22 maschi – 7 italiani, 22 femmine – 5 italiane),
- 13 bambini e adolescenti CAH-DEX (5 maschi e 8 femmine – 2 italiani) e
- 72 bambini e ragazzi del gruppo di controllo (34 maschi – 1 italiano e 38 femmine – 1 italiana)
- **Metodi:** ai genitori e ai bambini/ragazzi sono stati somministrati questionari psicologici standardizzati per valutare problemi emotivi e comportamentali, ansia sociale, temperamento e competenze scolastiche

# Risultati studio in collaborazione Bologna-Stoccolma

- Et  e livello di educazione dei genitori non differivano tra i 3 gruppi (CAH, CAH-DEX e gruppo di controllo)
- I bambini e gli adolescenti ISC (senza trattamento prenatale) erano pi  lunghi alla nascita rispetto ai controlli ( $p = 0,022$ )
- Le bambine e le ragazze trattate con DEX durante l'intero periodo gestazionale sono nate significativamente pi  piccole ( $p = 0,019$ ) rispetto alle ragazze CAH non trattate in prenatale (segue Tabella 1)

# Risultati studio in collaborazione Bologna-Stoccolma

**Table 1** Demographic data for the three study groups: patients with CAH not treated prenatally with DEX (CAH), patients with CAH treated prenatally with DEX (CAH-DEX) and population controls (C)

	Females			Males			<i>p</i> (CAH) CAH vs. C	<i>p</i> (DEX) CAH-DEX vs. CAH (f)	<i>p</i> (DEX) CAH-DEX vs. CAH (m)
	CAH	CAH-DEX	C	CAH	CAH-DEX	C			
Number of participants	22 <sup>a</sup>	8 <sup>b</sup>	38 <sup>c</sup>	22 <sup>d</sup>	5	34 <sup>e</sup>			
Age (Mean (SD))	10.8 (3.1)	11.1 (3.5)	10.7 (2.8)	12.3 (3.0)	11.5 (0.9)	10.7 (2.2)	0.099	0.852	0.561
Parental higher education (%) <sup>f</sup>	33.3	42.9	64.9	70.6	40.0	62.5	0.218	0.647	0.218
<b>Birth length<sup>g</sup> (cm)</b> Mean (SD)	50.6 (3.5)	46.7 (4.0)	49.1 (3.1)	51.5 (2.1)	51.6 (3.2)	50.1 (2.8)	<b>0.022</b>	<b>0.016</b>	0.949
Birth weight <sup>h</sup> (g) Mean (SD)	3496.0 (733.0)	2743.7 (757.0)	3245.2 (616.7)	3606.9 (399.1)	3663.0 (752.0)	3488.2 (678.1)	0.092	<b>0.019</b>	0.988
<b>Birth length (z-score)</b>	0.6 (1.9)	-1-1 (1.5)	-0.2 (1.3)	0.4 (1.3)	-0.2 (1.6)	-0.4 (1.5)	<b>0.010</b>	<b>0.030</b>	0.410
<b>Birth weight (z-score)</b>	0.3 (0.6)	-0.4 (0.7)	-0.2 (0.6)	0.1 (0.6)	-0.1 (0.5)	0.0 (0.7)	<b>0.019</b>	<b>0.015</b>	0.562
Gestational week (SD)	39.1 (2.2)	37.5 (2.6)	39.1 (2.2)	39.7 (2.0)	40.3 (1.1)	39.7 (2.0)	0.505	0.300	0.322
HC (mg/m <sup>2</sup> ) (Mean (SD))	12.5 (3.9)	11.5 (4.0)	NA	13.6 (4.7)	14.6 (2.5)	NA		0.576	0.531

Significant *p* values are marked in bold

HC hydrocortisone dose, SD standard deviation, N/A not applicable

<sup>a</sup>Five Italian

<sup>b</sup>Two Italian

<sup>c</sup>One Italian

<sup>d</sup>Seven Italian

<sup>e</sup>One Italian

<sup>f</sup>Education at the university level (%)

<sup>g,h</sup>Values adjusted for country of origin. Statistical analyses for differences between groups were calculated using Fisher's exact test (two-sided)



# Risultati studio in collaborazione Bologna-Stoccolma

- No differenze statisticamente significative tra i gruppi alle valutazioni psicologiche: ansia sociale, competenze scolastiche, buon adattamento comportamentale e emotivo generale
  - Nelle risposte dei genitori:
    - ✓ Differenza statisticamente significativa CAH (totali) vs controlli:
      - > problemi sociali nel gruppo CAH (tabella 2)
    - ✓ Differenza statisticamente significativa gruppo CAH vs CAH-DEX:
      - > ritiro/depressione nel gruppo CAH-DEX e > problemi sociali nei maschi CAH-DEX (tabella 3)

→ Necessarie ulteriori indagini su popolazione più ampia

**Table 2** Results of parent-completed and children's self-report questionnaires showing group means and standard deviations for patients with CAH not prenatally treated with DEX (CAH) and population controls (C)

	Females			Males			CAH			CAH × SEX		
	CAH n = 22	C n = 38	Cohen's <i>d</i>	CAH n = 22	C n = 34	Cohen's <i>d</i>	$\beta$ (CI lower, CI upper)	<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>	$\beta$ (CI lower, CI upper)	<i>p</i>	
<b>CBC<sup>a</sup></b>												
Total competence scale	17.6 (4.3)	16.9 (3.0)	0.26	17.7 (3.8)	17.1 (2.8)	0.25	0.3 (−2.4, 6.0)	0.400	0.26	−0.2 (−3.4, 2.0)	0.598	
Withdrawn/Depressed	1.6 (1.5)	1.1 (1.1)	0.50	1.4 (1.7)	1.7 (2.1)	−0.23	0.1 (−1.6, 2.6)	0.627	0.08	−0.3 (−1.8, 0.9)	0.495	
Somatic complaints	1.2 (1.5)	1.1 (1.4)	0.05	1.0 (1.1)	0.9 (1.4)	0.12	−0.1 (−2.2, 1.4)	0.644	0.07	0.2 (−0.9, 1.4)	0.647	
Anxious/Depressed	4.9 (5.1)	3.4 (3.5)	0.50	2.0 (2.6)	2.9 (4.1)	−0.39	0.3 (−2.5, 7.5)	0.316	0.08	−0.5 (−4.9, 1.5)	0.292	
<b>Social problems</b>	2.1 (2.2)	0.7 (1.4)	1.05	0.9 (1.0)	1.5 (2.5)	<b>−0.50</b>	0.6 (0.1, 4.6)	<b>0.042</b>	0.26	−0.8 (−3.0, −0.1)	<b>0.032</b>	
Thought problems	0.9 (1.7)	0.3 (0.6)	0.63	0.5 (1.1)	0.9 (2.6)	−0.30	0.2 (−1.0, 2.5)	0.441	0.06	−0.4 (−1.8, 0.4)	0.213	
Attention problems	2.7 (3.2)	1.6 (2.1)	0.57	1.7 (2.5)	3.3 (3.9)	−0.69	0.3 (−1.6, 5.6)	0.266	−0.11	−0.7 (−4.2, 0.3)	0.095	
Delinquent behaviour	1.8 (3.2)	0.7 (1.1)	0.64	1.2 (1.6)	1.0 (1.5)	0.18	0.4 (−0.8, 3.7)	0.193	0.46	−0.5 (−2.2, 0.6)	0.267	
Aggressive problems	3.9 (4.7)	4.8 (4.6)	−0.27	4.1 (5.4)	5.3 (5.2)	−0.32	−0.2 (−8.6, 4.2)	0.505	−0.29	0.1 (−3.4, 4.8)	0.742	
Internalising problems	7.5 (7.0)	5.5 (4.3)	0.50	4.5 (3.9)	5.9 (6.9)	−0.35	0.2 (−4.7, 9.6)	0.498	0.06	−0.3 (−6.4, 2.7)	0.414	
Externalising problems	5.1 (5.7)	5.5 (5.4)	−0.12	5.3 (6.4)	6.5 (6.6)	−0.26	−0.1 (−9.5, 6.0)	0.666	−0.19	0.0 (−4.6, 5.2)	0.907	
Total problems	25.9 (21.2)	15.9 (13.1)	0.80	16.5 (12.8)	19.5 (19.6)	−0.26	0.4 (−6.0, 36.5)	0.157	0.28	−0.6 (−23.0, 4.2)	0.177	
<b>SPAI-C-P<sup>b</sup></b>												
Assertiveness/General conversation (AGC)	3.8 (3.2)	4.0 (2.6)	−0.10	2.6 (2.4)	3.5 (3.0)	−0.50	−0.0 (−3.8, 3.6)	0.954	−0.30	−0.1 (−2.7, 2.0)	0.778	
Traditional social encounters (TSE)	0.9 (1.5)	1.0 (1.2)	−0.04	0.5 (1.0)	0.9 (1.4)	−0.49	−0.0 (−1.6, 1.7)	0.941	−0.26	−0.2 (−1.4, 0.7)	0.556	
Public performance (PP)	4.7 (3.0)	3.1 (2.8)	0.79	2.2 (2.4)	2.3 (2.7)	−0.06	0.4 (−1.4, 5.5)	0.213	0.35	−0.5 (−3.5, 0.9)	0.232	
Total	10.2 (8.1)	9.0 (6.3)	0.23	5.9 (5.4)	7.7 (6.9)	−0.43	0.1 (−7.1, 10.3)	0.717	−0.09	−0.3 (−7.4, 3.6)	0.500	
<b>EAS<sup>c</sup></b>												
Emotionality	2.6 (0.9)	2.9 (0.8)	−0.43	2.4 (0.8)	2.6 (1.0)	−0.30	−0.2 (−1.5, 0.7)	0.484	−0.37	0.2 (−0.5, 0.9)	0.627	
Activity	3.1 (0.7)	3.4 (0.7)	−0.53	3.0 (0.7)	3.4 (0.7)	−0.82	0.0 (−0.8, 0.9)	0.876	−0.67	−0.2 (−0.7, 0.4)	0.598	
Shyness	2.4 (0.8)	2.2 (0.8)	0.30	2.0 (0.9)	1.9 (0.9)	0.11	0.2 (−0.8, 1.4)	0.567	0.19	−0.3 (−1.0, 0.5)	0.536	
Sociability	3.3 (1.0)	3.5 (0.8)	−0.38	3.3 (1.0)	3.4 (0.7)	−0.11	−0.0 (−0.9, 0.8)	0.887	−0.25	0.2 (−0.4, 0.7)	0.597	
<b>SASC-R<sup>d</sup></b>												
Fear of negative evaluation (FNE)	14.2 (5.1)	14.8 (5.2)	−0.15	13.0 (5.5)	15.7 (7.7)	−0.57	0.1 (−7.3, 9.2)	0.823	−0.38	−0.3 (−7.0, 3.5)	0.509	
Social avoidance and distress (SAD) New	14.0 (3.9)	13.3 (4.3)	0.24	11.6 (3.4)	13.7 (6.0)	−0.61	0.3 (−3.6, 8.7)	0.408	−0.21	−0.5 (−6.0, 1.9)	0.302	
Social avoidance and distress (SAD) General	7.4 (2.9)	6.8 (2.4)	0.32	5.8 (1.6)	7.7 (3.7)	−0.97	0.4 (−1.6, 5.9)	0.258	−0.32	−0.7 (−4.2, 0.5)	0.127	
Total	35.6 (9.3)	34.8 (9.6)	0.12	30.4 (8.5)	37.2 (14.6)	−0.80	0.2 (−9.2, 20.5)	0.450	−0.38	−0.5 (−15.1, 3.7)	0.237	
<b>Self-Perception Profile for Children</b>												
Total school competence	3.1 (0.6)	3.4 (0.4)	−0.63	3.3 (0.4)	3.3 (0.4)	0.15	−0.5 (−1.0, 0.2)	0.150	−0.28	0.6 (−0.1, 0.6)	0.212	

Regression coefficients ( $\beta$ ) with 95% confidence intervals (CI lower, CI upper), *p* values for the main effect of CAH and interaction between CAH and SEX and effect size (Cohen's *d*) adjusted for parental education and country of origin are listed for all findings. Significant *p* values are marked in bold

<sup>a</sup>Child Behaviour Checklist (CBCL)

<sup>b</sup>Social Phobia and Anxiety Inventory for Children—Parent Report (SPAI-C-P)

<sup>c</sup>Emotionality–Activity–Sociability–Shyness Temperament Survey for children (EAS)

<sup>d</sup>Social Anxiety Scale for Children Revised (SASC-R)

**Table 3** Results of parent-completed and children's self-report questionnaires showing group means and standard deviations for patients with CAH not prenatally treated with DEX (CAH) and patients with CAH prenatally treated with DEX (CAH-DEX)

	Female			Male			DEX			DEX × SEX		
	CAH-DEX <i>n</i> = 8	CAH <i>n</i> = 22	<i>d</i>	CAH-DEX <i>n</i> = 5	CAH <i>n</i> = 22	<i>d</i>	$\beta$ (CI lower, CI upper)	<i>p</i>	<i>d</i>	$\beta$ (CI lower, CI upper)	<i>p</i>	
<b>CBCL<sup>a</sup></b>												
Total competence scale	14.2 (5.2)	17.6 (4.3)	−1.02	14.1 (2.9)	17.7 (3.8)	−1.49	−0.5 (−13.2, 3.7)	0.263	−1.20	0.2 (−4.5, 7.0)	0.660	
Withdrawn/Depressed	3.1 (2.5)	1.6 (1.5)	1.04	0.4 (0.5)	1.4 (1.7)	−1.12	1.1 (1.0, 8.5)	<b>0.014</b>	0.40	−1.4 (−5.6, −0.5)	<b>0.019</b>	
Somatic complaints	2.1 (1.5)	1.2 (1.5)	0.91	1.2 (1.3)	1.0 (1.1)	0.18	0.5 (−1.3, 4.7)	0.253	0.69	−0.5 (−2.8, 1.2)	0.428	
Anxious/Depressed	2.9 (2.5)	4.9 (5.1)	−0.72	2.4 (2.3)	2.0 (2.6)	0.26	−0.4 (−11.8, 4.6)	0.379	−0.29	0.4 (−3.7, 7.4)	0.506	
Social problems	1.3 (2.2)	2.1 (2.2)	−0.54	2.6 (1.7)	0.9 (1.0)	1.79	−0.7 (−6.7, 0.5)	0.093	0.23	1.1 (0.1, 5.0)	<b>0.047</b>	
Thought problems	1.3 (1.9)	0.9 (1.7)	0.32	0.2 (0.4)	0.5 (1.1)	−0.42	0.3 (−1.5, 3.3)	0.435	0.19	−0.2 (−2.0, 1.4)	0.703	
Attention problems	3.6 (4.1)	2.7 (3.2)	0.35	2.6 (3.2)	1.7 (2.5)	0.43	0.2 (−4.9, 8.0)	0.626	0.45	−0.1 (−4.6, 4.1)	0.901	
Delinquent behaviour	1.4 (1.6)	1.8 (3.2)	−0.21	3.0 (4.6)	1.2 (1.6)	0.72	−0.4 (−8.3, 2.9)	0.338	0.27	0.8 (−1.4, 6.2)	0.216	
Aggressive problems	6.9 (7.8)	3.9 (4.7)	0.64	8.8 (8.9)	4.1 (5.4)	0.91	0.1 (−11.7, 14.4)	0.836	0.77	0.2 (−7.4, 10.3)	0.747	
Internalising problems	8.1 (5.7)	7.5 (7.0)	0.13	4.0 (2.5)	4.5 (3.9)	−0.21	0.2 (−8.8, 15.3)	0.585	0.16	−0.3 (−10.4, 6.0)	0.582	
Externalising problems	8.3 (9.0)	5.1 (5.7)	0.60	11.8 (13.4)	5.3 (6.4)	0.87	−0.0 (−16.9, 16.0)	0.961	0.73	0.4 (−7.8, 14.6)	0.540	
Total problems	25.6 (22.2)	25.9 (21.2)	−0.02	23.6 (22.3)	16.5 (12.8)	0.55	−0.1 (−44.4, 36.4)	0.842	0.28	0.2 (−22.3, 32.5)	0.709	
<b>SPAI-C-P<sup>b</sup></b>												
Assertiveness/General conversation (AGC)	3.9 (3.0)	3.8 (3.2)	0.08	2.7 (2.1)	2.6 (2.4)	0.05	0.1 (−5.3, 7.2)	0.762	0.14	−0.2 (−4.9, 3.6)	0.767	
Traditional social encounters (TSE)	1.4 (1.6)	0.9 (1.5)	0.40	1.6 (2.4)	0.5 (1.0)	0.85	0.0 (−3.2, 3.2)	0.984	0.67	0.3 (−1.7, 2.7)	0.643	
Public performance (PP)	4.6 (4.5)	4.7 (3.0)	−0.04	4.5 (3.6)	2.2 (2.4)	1.05	−0.3 (−8.8, 4.7)	0.543	0.45	0.6 (−2.3, 2.3)	0.328	
Total	12.6 (8.5)	10.2 (8.1)	0.41	9.4 (8.7)	5.9 (5.4)	0.69	0.1 (−13.7, 18.8)	0.757	0.60	0.0 (−10.7, 11.3)	0.956	
<b>EAS<sup>c</sup></b>												
Emotionality	3.2 (1.2)	2.6 (0.9)	0.79	2.8 (1.1)	2.4 (0.8)	0.57	0.4 (−1.1, 2.9)	0.356	0.76	−0.3 (−1.7, 1.0)	0.620	
Activity	2.7 (0.8)	3.1 (0.7)	−0.77	3.3 (0.9)	3.0 (0.7)	0.47	0.6 (−2.5, 0.4)	0.153	−0.25	0.6 (−0.4, 1.5)	0.259	
Shyness	2.1 (0.7)	2.4 (0.8)	−0.50	2.0 (1.0)	2.0 (0.9)	0.06	−0.3 (−2.4, 1.0)	0.437	−0.18	0.5 (−0.7, 1.6)	0.416	
Sociability	3.5 (0.6)	3.3 (1.0)	0.33	3.7 (0.6)	3.3 (1.0)	0.63	0.1 (−1.3, 1.6)	0.831	0.45	−0.1 (−1.0, 0.8)	0.822	
<b>SASC-R<sup>d</sup></b>												
Fear of negative evaluation (FNE)	16.5 (6.9)	14.2 (5.1)	0.53	13.4 (5.6)	13.0 (5.5)	0.10	0.4 (−6.7, 17.1)	0.384	0.36	−0.5 (−11.2, 5.0)	0.445	
Social avoidance and distress (SAD) New	16.2 (4.3)	14.0 (3.9)	0.74	14.4 (5.9)	11.6 (3.4)	0.81	0.4 (−4.2, 11.6)	0.348	0.82	−0.3 (−6.7, 3.9)	0.599	
Social avoidance and distress (SAD) General	6.2 (2.6)	7.4 (2.9)	−0.61	5.4 (3.1)	5.8 (1.6)	−0.21	−0.3 (−6.9, 3.2)	0.453	−0.41	0.3 (−2.6, 4.2)	0.641	
Total	38.8 (12.5)	35.6 (9.3)	0.42	33.2 (14.0)	30.4 (8.5)	0.34	0.3 (−13.5, 27.4)	0.495	0.41	−0.3 (−17.5, 10.2)	0.596	
<b>Self-Perception Profile for Children</b>												
Total school competence	3.3 (0.5)	3.1 (0.6)	0.41	3.3 (0.2)	3.3 (0.4)	0.01	0.3 (−0.7, 1.5)	0.485	0.25	−0.3 (−0.9, 0.5)	0.596	

Regression coefficients ( $\beta$ ) with 95% confidence intervals (CI lower, CI upper), *p* values for the main effect of CAH, interaction between CAH and SEX and effect size (Cohen's *d*) adjusted for parental education and country of origin are listed for all findings. Significant *p* values are marked in bold

<sup>a</sup> Child Behaviour Checklist (CBCL)

<sup>b</sup> Social Phobia and Anxiety Inventory for Children—Parent Report (SPAI-C-P)

<sup>c</sup> Emotionality–Activity–Sociability–Shyness Temperament Survey for children (EAS)

<sup>d</sup> Social Anxiety Scale for Children Revised (SASC-R)

# Per concludere...

→ buon adattamento psicologico generale nelle persone con CAH

➤ La cronicità della CAH può esporre ad alcune difficoltà emotive e sociali che vanno valutate e sostenute durante la crescita

➤ Importante:

→ valutazione del benessere psicologico e sostegno psicologico

→ lavorare in equipe multidisciplinare

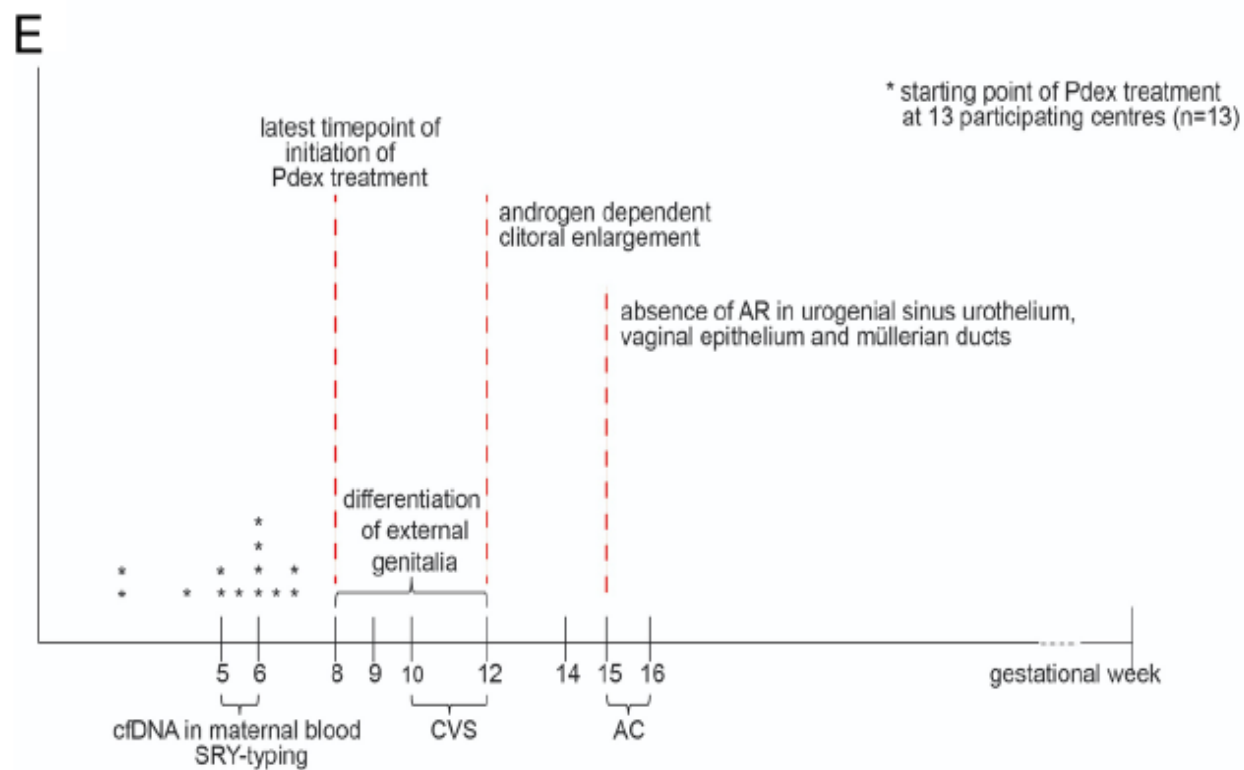
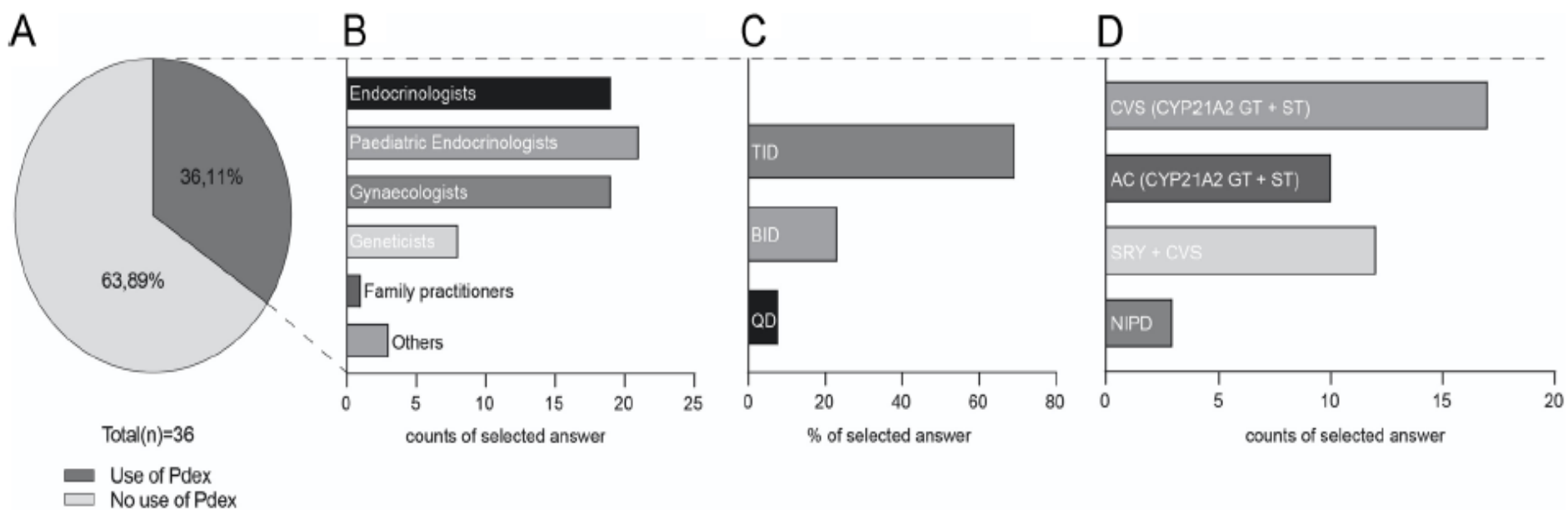
→ effettuare follow up fino all'età adulta

# Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe

Hanna Nowotny<sup>1</sup>, Uta Neumann<sup>2</sup>, Véronique Tardy-Guidollet<sup>3</sup>, S Faisal Ahmed<sup>4</sup>, Federico Baronio<sup>5</sup>, Tadej Battelino<sup>6</sup>, Jérôme Bertherat<sup>7</sup>, Oliver Blankenstein<sup>2</sup>, Marco Bonomi<sup>8,9</sup>, Claire Bouvattier<sup>10,11</sup>, Aude Brac de la Perrière<sup>12</sup>, Sara Brucker<sup>13</sup>, Marco Cappa<sup>14</sup>, Philippe Chanson<sup>15</sup>, Hedi L Claahsen-van der Grinten<sup>16</sup>, Annamaria Colao<sup>17</sup>, Martine Cools<sup>18</sup>, Justin H Davies<sup>19</sup>, Helmut-Günther Dörr<sup>20</sup>, Wiebke K Fenske<sup>21</sup>, Ezio Ghigo<sup>22</sup>, Roberta Giordano<sup>22</sup>, Claus H Gravholt<sup>23</sup>, Angela Huebner<sup>24</sup>, Eystein Sverre Husebye<sup>25,26</sup>, Rebecca Igbokwe<sup>27</sup>, Anders Juul<sup>28,29</sup>, Florian W Kiefer<sup>30</sup>, Juliane Léger<sup>31</sup>, Rita Menassa<sup>3</sup>, Gesine Meyer<sup>32</sup>, Vassos Neocleous<sup>33,34</sup>, Leonidas A Phylactou<sup>33,34</sup>, Julia Rohayem<sup>35</sup>, Gianni Russo<sup>36</sup>, Carla Scaroni<sup>37</sup>, Philippe Touraine<sup>38</sup>, Nicole Unger<sup>39</sup>, Jarmila Vojtková<sup>40</sup>, Diego Yeste<sup>41,42,43</sup>, Svetlana Lajic<sup>44</sup> and Nicole Reisch<sup>1</sup>

**Table 1** Countries and centres included in the questionnaire 'Prenatal dexamethasone treatment in CAH across Europe' and numbers of treated pregnancies per year and per total time since initiation of treatment.

Country ( <i>n</i> = 14)	Centers/Country ( <i>n</i> = 36)	Use of pdex (N/N centres)	Number of PDEX cases/year		Total number of pregnancies	
			Estimated	Reported	First trimester	Entire pregnancy
Austria	1	0			197	72
Belgium	1	0				
Cyprus	1	0				
Denmark	2	0				
France	5	3	4	2	64	21
Germany	10	5	8.25		38	27
Italy	7	2	3.5		60	10
Netherlands	1	1	1		10	5
Norway	1	0				
Slovakia	1	0				
Slovenia	1	0				
Spain	1	1		0.5	18	3
Sweden	1	0				
UK	3	1	2		7	6





**Grazie per l'attenzione!**

# Alcuni risultati pubblicati...

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, Vol. 105, No. 11, e4074–e4082  
doi:10.1210/clinem/dgaa611  
Clinical Research Article



## Clinical Research Article

### First Trimester DEX Treatment Is Not Associated with Altered Brain Activity During Working Memory Performance in Adults

Annelies van't Westeinde,<sup>1</sup> Marius Zimmermann,<sup>2</sup> Valeria Messina,<sup>1</sup> Leif Karlsson,<sup>1</sup> Nelly Padilla,<sup>3</sup> and Svetlana Lajic<sup>1</sup>

**Context:** Prenatal dexamethasone (DEX) treatment is sometimes used in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia (CAH) to prevent virilization in female fetuses with CAH. In boys and in fetuses not having CAH, there is no benefit of early DEX treatment and the risks of this therapy must be thoroughly investigated. High doses of prenatal glucocorticoid might alter the developmental trajectory of the brain into adulthood, even for CAH unaffected subjects treated with DEX for a short term during the first trimester.

**Objective:** The present study investigated brain activation during working memory performance in DEX-treated subjects compared with controls.

**Design, Setting, and Participants:** We tested 18 participants who were exposed to DEX during the first trimester of fetal life but did not have CAH (8 females; mean age 20.78 [standard deviation (SD), 2.67] years) and 40 control participants (24 females; mean age 20.53 [SD, 2.64]) from a single research institute. Participants underwent functional magnetic resonance imaging on a 3T scanner during a verbal and visuospatial working memory task.

**Results:** We did not observe any differences in brain activity during working memory performance. However, DEX-treated subjects responded faster during the experimental condition of the verbal WM task.

**Conclusions:** First trimester DEX treatment did not seem to result in altered working memory–related brain activity at adult age. Our findings contribute to the risk–benefit assessment of prenatal DEX treatment in the context of CAH.

- **Obiettivo:** studiare l'attivazione cerebrale durante le prestazioni della memoria di lavoro nei soggetti con ISC trattati con Dex rispetto ai controlli.
- **Conclusioni:** Il trattamento con DEX nel primo trimestre non sembrava mostrare alterazioni nelle attività correlate alla memoria di lavoro in età adulta. Questi risultati contribuiscono alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento prenatale con DEX nel contesto dell'ISC.