



**Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul (HRAS)
Programa de Residência Médica em Pediatria**

Hannah Peixoto Schechtman

Hiperplasia adrenal congênita - Revisão de literatura

**Brasília, DF
2007**

www.paulomargotto.com.br

Hannah Peixoto Schechtman

**HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Mariângela Sampaio (Endocrinologista pediátrica).

**Brasília, DF
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
FEPECS

Schechtman, Hannah Peixoto.

Hiperplasia adrenal congênita - Revisão de literatura / por Hannah Peixoto Schechtman. -2007.

53f. : il. : 29 cm.

Dissertação (Especialista em Pediatria) - Secretaria de Estado do Governo do Distrito Federal, Hospital Regional da Asa Sul, 2007.

Orientação : Dra. Mariângela Sampaio.

I. Hiperplasia adrenal congênita - Revisão de literatura.
II. Hiperplasia supra-renal congênita. III. Deficiência. IV. Hidroxilase

CDU: 612.45

Hannah Peixoto Schechtman

**HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação da preceptora Dra. Mariângela Sampaio (Endocrinologista pediátrica).

Data de aprovação: ____/____/____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do membro que representa a comunidade

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

**Brasília, DF
2007**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Dra. Mariângela Sampaio pela paciência e orientação ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Bruno Vaz pela compreensão e carinho durante todo o período da residência médica.

Agradeço a minha família e aos meus colegas pelo estímulo, apoio e companheirismo, agora e sempre.

RESUMO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um conjunto de doenças de herança autossômica recessiva que resultam da deficiência de uma das enzimas necessárias à síntese de cortisol pelo córtex adrenal. A hiperplasia do córtex adrenal é resultado da estimulação crônica excessiva pelo ACTH decorrente dos baixos níveis de cortisol. Além disso, em todas as formas de HAC, ocorre aumento da secreção de precursores esteroidais anteriores ao bloqueio, bem como de seus metabólitos urinários. Cada defeito enzimático resulta em perfil hormonal e apresentação clínica distintos. Os dois tipos mais comuns de HAC, por deficiência da enzima 21-hidroxilase (90% de todos os casos) e da enzima 11 β -hidroxilase (5%), devem-se a enzimas (CYP21A2 e CYP11B1) expressas exclusivamente nas glândulas adrenais. Nas formas clássicas das deficiências de 21-hidroxilase e 11 β -hidroxilase, os androgênios produzidos em quantidades excessivas virilizam os fetos do sexo feminino, causando pseudohermafroditismo feminino. Aproximadamente três quartos dos pacientes com deficiência da 21-hidroxilase não são capazes de sintetizar aldosterona suficiente para manter o balanço de sódio e podem desenvolver crises de perda de sal potencialmente fatais se não tratadas. Nas formas não clássicas da doença, as mulheres afetadas apresentam pequeno ou nenhum grau de virilização ao nascimento, porém ambos os sexos podem desenvolver sinais de excesso de androgênios no período pós-natal. Em contraste, os outros tipos de HAC (5%) são causados por deficiências em enzimas (CYP11A1, 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase e CYP17) expressas tanto no tecido adrenal como nas gônadas, resultando na síntese reduzida de cortisol e testosterona. O déficit na síntese de testosterona leva à masculinização ausente ou incompleta dos fetos do sexo masculino (pseudohermafroditismo masculino) nos portadores de qualquer uma das outras deficiências enzimáticas. O diagnóstico é baseado nos níveis aumentados dos precursores esteroidais, submetidos ao estímulo do ACTH, que se acumulam anteriormente ao bloqueio enzimático. O tratamento da HAC clássica visa a reposição de glicocorticóides e, quando necessário, mineralocorticóides, em quantidades adequadas para prevenir crises adrenais e suprimir a secreção excessiva de CRH e ACTH, reduzindo assim os níveis circulantes de androgênios adrenais e precursores esteróides.

Descritores: Hiperplasia adrenal congênita; Hiperplasia supra-renal congênita; Deficiência de 21-hidroxilase; Deficiência de 11 β -hidroxilase; Deficiência de 17-hidroxilase; Deficiência de 3 β -HSD.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders resulting from deficiency of one of the enzymes required for synthesis of cortisol in the adrenal cortex. These disorders are so named because chronic over stimulation of ACTH secretion due to low levels of cortisol results in hyperplasia of the adrenal cortex. In addition, in all forms of CAH, there is increased output of the steroid precursors above the block, as well as of their urinary metabolites. Each enzymatic defect produces a distinctive hormonal profile and clinical picture. The two most common CAH, 21-hydroxylase (90% of all cases) and 11 β -hydroxylase deficiencies (5%) are due to enzymes (CYP21A2 and CYP11B1) expressed exclusively in the adrenal glands. In the classical forms of 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase deficiencies, the androgens produced in excessive amounts virilize the female fetuses causing female pseudohermaphroditism. Approximately three-quarters of 21-hydroxylase deficient patients cannot synthesize sufficient aldosterone to maintain sodium balance and may develop potentially fatal salt wasting crisis if not treated. In the nonclassic form of the disorder, affected females have little or no virilization at birth, but either sex may develop signs of androgen excess postnatally. In contrast, the other CAH (5%) are due to deficiencies in enzymes (CYP11A1, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and CYP17) expressed in both adrenal and gonadal tissues, resulting in decreased biosynthesis of both cortisol and testosterone. Therefore, the impaired testosterone biosynthesis results in the absence or incomplete masculinization of male fetuses (male pseudohermaphroditism) affected with any of the other enzyme deficiencies. Diagnosis must be based on the increased levels of ACTH stimulated steroid precursors that accumulate above the enzymatic block. Treatment of classic CAH aims to provide adequate glucocorticoid and, when necessary, mineralocorticoid substitution to prevent adrenal crises and to suppress the excessive secretion of CRH and ACTH, thereby reducing circulating concentrations of adrenal androgens and steroid precursors.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; Congenital suprarenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; 11 β -hydroxylase deficiency; 17-hydroxylase deficiency; 3 β -HSD deficiency.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11-OH – ENZIMA 11-HIDROXILASE

17-OHP - 17-HIDROXIPROGESTERONA

17 -OH - ENZIMA 17 -HIDROXILASE (17 -OH)

21-OH – ENZIMA 21-HIDROXILASE

3 -HSD - ENZIMA 3 -HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE

ACTH- HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO OU CORTICOTROPINA

CRH- HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

D11 -OH - DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 11 -HIDROXILASE

D17 -OH - DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 17 -HIDROXILASE

D21-OH - DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE

D3 -HSD - DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 3 -HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE

DHEA - DEHIDROEPIANDROSTERONA

DOC - DEOXCORTICOSTERONA

DP - DESVIO PADRÃO

GH - HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

GHr - HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE

HAC - HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

HAC-D210H - HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA CLÁSSICA POR DEFICIÊNCIA DA 21 -
HIDROXILASE

HAC-NC- FORMA NÃO-CLÁSSICA DA D21-OH

HLA- ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO

RIE - RADIOIMUNOENSAIO

SDHEA - SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTENEDIONA

SDP - SCORE DE DESVIO-PADRÃO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 Geral	2
2.2 Específico	2
3. MÉTODOS	3
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
4.1 Fisiologia Adrenal	4
4.2 HAC por deficiência da enzima 21 -hidroxilase (D21 -OH).....	6
Fisiopatologia.....	7
Genética Molecular	9
Diagnóstico das formas clássica e não-clássica de HAC por D21 -OH.....	10
Triagem Neonatal	14
4.3 Tratamento da HAC-D21OH.....	16
Princípios Gerais	16
Reposição Glicocorticóide	17
Reposição Mineralocorticóide	19
Controle e Acompanhamento	19
Tratamento Pré-natal	20
Tratamento da forma não-clássica da D21-OH	23
4.4 Novas perspectivas terapêuticas para a HAC -D21OH.....	23
4.5 HAC por deficiência da enzima 11 -hidroxilase (D11 -OH).....	25
Genética Molecular	26
Diagnóstico	27
Tratamento	28
4.6 HAC por deficiência da enzima 3 -hidroxiesteróide desidrogenase (D3 -HSD).....	29
Diagnóstico	30
Tratamento	30
4.7 HAC por deficiência da enzima 17 -hidroxilase/17,20 liase (D17 -OH)	31
Diagnóstico	32
Tratamento	32
4.8 Crescimento e HAC	32
4.9 Densidade Mineral Óssea	37
4.10 Abordagem da Genitália Ambígua	38
4.11 Função Reprodutiva em pacientes com D21 -OH	39
4.12 Repercussões Psicossociais	40
4.13 Tumores	40
5. CONCLUSÃO	41

1. INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, caracterizadas por atividade reduzida ou ausente de uma das enzimas envolvidas na síntese do cortisol, o que leva à redução nas concentrações de cortisol plasmático e concentrações cronicamente elevadas de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Primeiramente descrita em meados do século XIX, somente na metade do século XX compreendeu-se melhor a doença¹. O termo hiperplasia refere-se ao aspecto histológico do córtex supra-renal, resultante da ação do ACTH, cujos níveis encontram-se cronicamente elevados². A deficiência da 21-hidroxilase (D21-OH), forma mais comum de HAC, é considerada a doença homozigótica recessiva mais comum no homem e é a causa mais comum de genitália ambígua e de pseudohermafroditismo feminino^{1,3}. As outras formas de HAC são a deficiência da 11-hidroxilase (D11-OH), a deficiência de 17-hidroxilase (D17-OH) e a deficiência da enzima 3-hidroxiesteróide desidrogenase (D3-HSD).

No mundo, a incidência desta doença é de 1:13.000 a 1:15.000 nascimentos vivos, enquanto no Brasil parece ser em torno de 1:7.500⁴. Há um único estudo da frequência de HAC em Centros de Referência Médica do Brasil que reportou os seguintes números de casos para formas clássicas e não clássicas, respectivamente: 364 (56,8%) e 277 (43,2%) casos para a D21-OH, 13 (65%) e 7 (35%) para a D3-HSD, e 12 (70,6%) e 5 (29,4%) para a D11-OH. Uma ressalva a ser feita sobre esses números é que não são representativos da maioria dos casos, uma vez que tal estudo foi realizado por meio de envio de questionários aos serviços, com retorno de apenas 52 (7,8%) de um total de 669 contatados⁵.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

Oferecer ao pediatra geral noções mais apuradas sobre os conceitos atuais em HAC, enfatizando as formas clássicas e não-clássicas da HAC por deficiência da 21-hidroxilase (D21-OH).

2.2 Específico:

Apresentar a fisiopatologia, a base genética/molecular, as manifestações clínicas e meios diagnósticos das diferentes formas de HAC, bem como o seu manejo terapêutico, habilitando o pediatra a reconhecê-las e aplicar estes conhecimentos em sua prática diária. Apresentar ainda aspectos relevantes relacionados à D21 -OH.

3. MÉTODOS

A metodologia aplicada nesse estudo foi a revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo artigos originais, consensos, metanálises e artigos de revisão publicados nos últimos dez anos (de 1997 a 2007). A pesquisa foi realizada nos meses de junho e julho de 2007, nos sites da BIREME/OPAS/OMS - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (<http://www.bireme.br>), do PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), PROQUEST (<http://proquest.com.pqdweb>), MD CONSULT (<http://mdconsult.com>) e BIBLIOTECA COCHRANE (www.thecochranelibrary.com), com os termos/descriptores “Hiperplasia adrenal congênita” e “Hiperplasia supra -renal congênita”. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online, LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde e ADOLEC - Saúde na Adolescência, PROQUEST (<http://proquest.com.pqdweb>) e MD CONSULT (<http://mdconsult.com>). Foram selecionados tendo como critérios sua relevância, atualidade, publicação em revistas conhecidas e confiáveis e de acordo com a seguinte ordem de prioridade: primeiramente, metanálises, consensos e artigos de revisão, seguidos de ensaios clínicos randomizados e, por último, os demais (ensaios não-randomizados e relatos de casos). Foram descartados após a leitura os artigos que não apresentavam metodologia adequada ou não abrangiam a área de interesse.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Fisiologia Adrenal

As três camadas das glândulas adrenais, glomerulosa, fasciculada e reticular, possuem papéis funcionais distintos na produção dos hormônios esteróides. Na camada fasciculada, ocorre a biossíntese do cortisol, o principal glicocorticóide humano e, na camada glomerulosa, é produzida a aldosterona, que é o mineralocorticóide humano mais potente. Existem algumas questões ainda em aberto a respeito da divisão em zonas da adrenal, porém fica clara a necessidade de divisão funcional quando se considera que a quantidade de aldosterona necessária para o controle do balanço salino é cerca de cem a mil vezes menor que a quantidade de cortisol necessário para o controle do metabolismo dos carboidratos ⁶.

Diversas enzimas participam das diferentes etapas da esteroidogênese supra-renal. O passo inicial, considerado o limitante da esteroidogênese, envolve o transporte do colesterol plasmático da porção externa da membrana mitocondrial para a sua porção interna, por meio da proteína reguladora aguda da esteroidogênese - proteína StAR, cuja síntese é aumentada dentro de minutos após estímulo trófico pelo ACTH, ou ainda, na camada glomerulosa, após elevação do cálcio intracelular ¹.

As diversas etapas da esteroidogênese são catalisadas por diferentes enzimas ou complexos enzimáticos, conforme ilustrado na figura 1. Na tabela 1, estão relacionadas as atividades dessas enzimas, bem como sua denominação antiga e atual.

Tabela 1. Atividade e denominação anterior e atual das enzimas relacionadas na figura 1.

Número	Enzima	Atividade Enzimática	Denominação Anterior
1	CYP11A1	Clivagem da cadeia lateral do colesterol	P450scc
2	3 β -HSD II	Conversão de esteróides Delta-5 em esteróides Delta-4	3 β -HSD
3	CYP17	17 α -hidroxilase	P450c17
4	CYP17	17,20-liase	P450c17
5	CYP21A2	21-hidroxilase	P450c21
6	CYP11B1	11 β -hidroxilase	P450c11
7	CYP11B2	18-hidroxilase	P450c11
8	CYP11B2	18-desidrogenase	P450c11

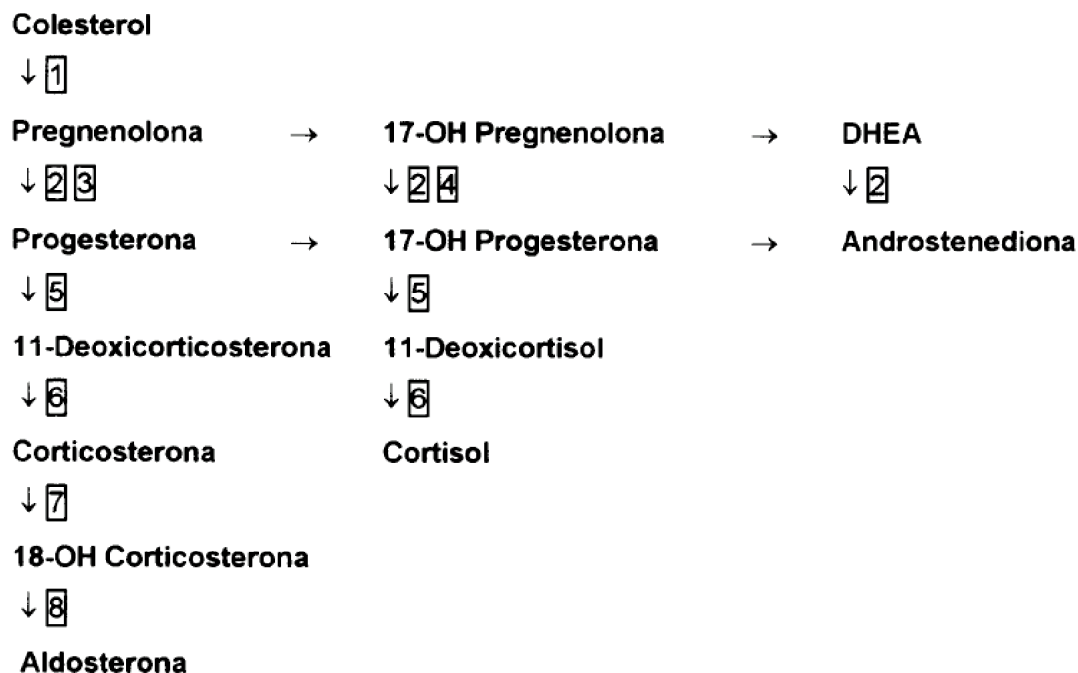


Figura 1. Representação da esteroidogênese supra-renal e das enzimas responsáveis por cada etapa. (MENEZES FILHO, et al. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase, 2001)

O primeiro passo na síntese dos esteróides é a conversão do colesterol, um composto com 27 átomos de carbono, em pregnenolona, reação que é catalisada pela enzima CYP11A. A pregnenolona possui 21 carbonos e é o precursor comum de todos os esteróides, podendo ser metabolizada por diversas outras enzimas¹. Para sintetizar mineralocorticóides na camada glomerulosa, a 3-hidroxiesteróide desidrogenase (3-HSD) converte a pregnenolona em progesterona no retículo endoplasmático e na mitocôndria. Esta é 21-hidroxilada no retículo endoplasmático pela enzima CYP21, produzindo a deoxicorticosterona (DOC). A aldosterona, o 17-deoxiesteróide com atividade mineralocorticóide mais potente, é produzida pela 11-hidroxilação do DOC em corticosterona, seguida pela 18-hidroxilação e 18-oxidação. Os três passos finais são realizados por uma única enzima mitocondrial do citocromo P450, a CYP11B2. Para produzir cortisol, a CYP17 converte pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona no retículo endoplasmático das camadas fasciculada e reticular. A 3-HSD na fasciculada utiliza a 17-hidroxipregnenolona como substrato, produzindo a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Esta é 21-hidroxilada pela CYP21 para formar 11-deoxicortisol, que é transformado em cortisol pela CYP11B1 na mitocôndria. Na camada reticular da adrenal e nas gônadas, a atividade 17,20-liase da CYP17 converte 17-hidroxipregnenolona em dehidroepiandrosterona (DHEA), que é então transformado pela 3-

HSD em androstenediona. Nas gônadas, ela é reduzida a testosterona pela 17 - hidroxisteróide desidrogenase. Nos ovários durante a puberdade, a aromatase (CYP19) converte androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. A testosterona pode ser posteriormente metabolizada em diidrotestosterona pela enzima 5 - redutase nos tecidos periféricos⁶.

Enquanto a secreção de cortisol é regulada principalmente pelo ACTH, a síntese de aldosterona, geralmente 100 a 1000 vezes menor, é regulada basicamente pela angiotensina II e pelos níveis de potássio, tendo o ACTH um efeito somente a curto prazo¹.

4.2 HAC por deficiência da enzima 21 -hidroxilase (D21-OH)

A D21-OH é o mais freqüente dos defeitos enzimáticos adrenais, ocorrendo em 95% dos casos de HAC. Tradicionalmente é classificada em duas formas clínicas: clássica, que inclui os subgrupos perdedora de sal e virilizante simples; e não clássica (HAC -NC), que inclui os subgrupos sintomática e assintomática (ou críptica). A forma virilizante simples, que constitui 75% dos casos, caracteriza-se por graus variados de virilização pré -natal da genitália externa no sexo feminino e virilização pós -natal em ambos os sexos, com aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce e avanço da idade óssea com prejuízo na estatura final. A forma perdedora de sal, responsável por 25% dos casos de HAC -D21OH, além da hiperprodução androgênica da forma anterior, apresenta deficiência mais severa na produção de aldosterona levando a baixo ganho de peso, vômitos, letargia, e desidratação hiponatrêmica e hiperpotassêmica nos primeiros 30 dias de vida que, se não tratada, resulta em choque e óbito.

A forma de início tardio sintomática não apresenta virilização pré -natal e os sintomas iniciam-se em épocas variáveis, resultando em pubarca precoce, amenorréia primária ou secundária, hirsutismo, acne e infertilidade.

A forma não clássica assintomática apresenta o mesmo perfil hormonal da forma sintomática, porém sem manifestações clínicas, sendo geralmente diagnosticada na investigação dos familiares de um paciente.

Os programas de rastreamento neonatais sugerem uma freqüência da forma clássica entre 1:5.000 e 1:15.000 nascimentos na maioria das populações caucasianas, enquanto que a forma não clássica ocorre aproximadamente em 1 a 2% da população geral. Estas formas não representam diferentes doenças, mas um espectro contínuo na severidade da D21 -OH^{2,7}.

Fisiopatologia

A enzima 21-OH participa da síntese dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides. Sua ação é converter a progesterona em DOC na zona glomerulosa e a 17-OHP em 11-deoxicortisol na reticular, o qual por sua vez é convertido em cortisol sob ação da 11-hidroxiase (11-OH). A redução da atividade da 21-OH com decorrente diminuição da síntese de cortisol resulta em estimulação crônica do córtex adrenal pelo ACTH, hiperplasia adrenal e superprodução dos precursores do cortisol. Com a elevação da 17-OHP, ocorre maior convergência da esteroidogênese em direção à síntese dos esteróides sexuais, principalmente da androstenediona. O aumento da androstenediona (considerada um andrógeno fraco) resulta em elevação dos níveis plasmáticos de testosterona, devido à interconversão entre os esteróides na periferia, a qual é responsável pela virilização destes pacientes^{1,7}.

A secreção intra-útero excessiva dos andrógenos adrenais produz virilização do feto feminino. O desenvolvimento da genitália em feminina ou masculina começa em torno da sexta semana de gestação. Em meninas afetadas, a secreção excessiva de andrógenos adrenais começa aproximadamente nesse mesmo tempo e produz efeitos nas estruturas genitais externas similares às que ocorrem em fetos masculinos normais, como o alargamento do tubérculo genital, levando a vários graus de clitoromegalia e fusão das pregas lábio escrotais. Dependendo da severidade da virilização, o seio urogenital pode se abrir no períneo, na base do falo ou até mesmo na glândula. Se a fusão for completa, a estrutura resultante é indistinguível da bolsa escrotal masculina, embora os testículos não estejam presentes. Em alguns casos, é difícil a identificação da genitália externa, que pode ser confundida com uma genitália masculina criptorquídica; desse modo, meninas podem ser freqüentemente criadas até a idade adulta como meninos. Em contraste com a genitália externa, as gônadas e as estruturas genitais internas (tubas uterinas, útero e cérvix) provenientes dos ductos de Müller se desenvolvem normalmente em crianças do sexo feminino afetadas, pois o fator de inibição destes ductos, que causa a involução destas estruturas no sexo masculino, não é produzido pelo ovário fetal. Assim, meninas afetadas têm potencial reprodutivo intacto se suas anormalidades genitais externas forem corrigidas cirurgicamente e a secreção excessiva de andrógenos adrenais for controlada com glicocorticóides.

O hiperandrogenismo provoca não somente a virilização pós-natal em ambos os sexos, mas também aceleração do crescimento, e principalmente da maturação epifisária. O fechamento precoce das cartilagens epifisárias leva à redução do tempo total de crescimento

destas crianças, afetando de modo significativo e irreversível a sua altura final². Os sinais de hiperandrogenismo são aparecimento de pêlos pubianos, odor característico e aumento do comprimento do pênis, sem aumento testicular nos meninos. Nas meninas, podem ocorrer as mesmas alterações, além de clitoromegalia, hirsutismo, acne e disfunção ovariana na adolescência. Existe variação considerável entre os indivíduos nos sinais de excesso de androgênios tanto pré, como pós-natais, o que pode ser atribuído a diferenças nos níveis absolutos de precursores secretados pelas adrenais, maior ou menor eficiência de conversão dos precursores em androgênios mais potentes ou ainda variações na expressão e atividade dos receptores androgênicos¹.

Pacientes com a forma grave de HAC geralmente se apresentam com hiponatremia, hipercalemia, hiperreninemia e choque hipovolêmico entre uma e quatro semanas de idade. A deficiência de aldosterona, essencial na manutenção da homeostase do sódio, leva a perda de sódio no rim, cólon e glândulas sweat, que é acentuada pelo déficit concomitante de cortisol. A diminuição do cortisol causa redução do débito cardíaco e conseqüentemente da filtração glomerular, que resulta na incapacidade de excretar água livre, hiponatremia e, ocasionalmente, choque. Níveis altos de glicocorticóides são necessários para o desenvolvimento normal da medula adrenal e para expressão das enzimas que sintetizam catecolaminas. A deficiência de catecolaminas pode exacerbar o choque causado pela deficiência de glico e mineralocorticóides. Além disso, os precursores esteróides acumulados podem exercer efeito antagônico no receptor mineralocorticóide e acentuar a deficiência mineralocorticóide, particularmente em pacientes não tratados^{1,8}.

Atualmente, sabe-se que todos os indivíduos com a forma clássica da doença, tanto os portadores da forma perdedora de sal, como virilizante simples, apresentam níveis variáveis de depleção de sódio. Esta nem sempre manifesta-se clinicamente, podendo ser verificada apenas como aumento da atividade de renina⁹.

A função medular também está comprometida na HAC -D21OH, devido a defeitos na formação e desenvolvimento embrionário, que levam a depleção das reservas de epinefrina e diminuição da produção de metanefrina. Observam-se níveis mais baixos de metanefrina total e livre no plasma, além de redução da epinefrina plasmática e urinária em relação a indivíduos normais. O grau de hipofunção da medula adrenal está diretamente relacionado ao do córtex e à atividade de 21-hidroxilase baseada no genótipo¹⁰.

Genética Molecular

A 21-hidroxiase é mediada por uma enzima mitocondrial específica denominada CYP21A2; seu gene codificador está localizado no locus do complexo principal de histocompatibilidade humana classe III, no braço curto do cromossomo 6, 6p21. Existem dois genes para a CYP21A2, um pseudogene CYP21P e um gene ativo CYP21. O CYP21P é um pseudogene porque não codifica uma proteína funcional devido à presença de várias mutações. A alta homologia entre os genes CYP21 e a organização dos genes duplicados em cadeia nesta região do cromossomo favorecem o emparelhamento desigual durante a meiose e, conseqüentemente, a ocorrência de eventos de crossing-over desiguais, podendo gerar alelos duplicados ou deletados. O emparelhamento desigual destes genes também pode levar à conversão gênica, com transferência de seqüências deletórias do pseudogene para o gene ativo^{1,7}.

Já foram identificadas cerca de 100 diferentes mutações do CYP21, a maioria mutações pontuais, porém pequenas deleções ou inserções, assim como deleções completas de gene foram descritas⁸. Atualmente estas mutações podem ser facilmente identificadas através de técnicas de rastreamento, como hibridação oligo-específica ou reação de polimerização em cadeia (PCR) alelo-específico^{1,7}.

Os estudos de mutagênese in vitro permitiram quantificar o grau de redução da atividade enzimática causada por cada mutação e correlacioná-lo com as formas clínicas da doença. As mutações são classificadas em três grupos, de acordo com a atividade enzimática: grupo A, sem atividade enzimática e compreendendo a deleção e grande conversão do gene CYP21, além de mutações que causam alteração da matriz de leitura ou dos sítios de splicing ou criam códons de parada de leitura; grupo B, com atividade enzimática severamente prejudicada (3 a 7%) e grupo C, com atividade enzimática moderadamente prejudicada (20 a 60%)^{7,11}.

Os indivíduos com HAC-D21OH apresentam geralmente mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e com menor freqüência são homozigotos para uma mesma mutação. Em um heterozigoto composto, a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática. Indivíduos homozigotos para mutações do grupo A em geral apresentam a forma perdedora de sal. Indivíduos homozigotos para a mutação do grupo B ou em heterozigose composta com as do grupo A apresentam com freqüência a forma virilizante simples, ao passo que indivíduos homozigotos para mutações

do grupo C ou em heterozigose composta com as do grupo A e B em geral apresentam a forma não clássica^{1,2,11,12}.

Bachega et al verificaram tal correlação de genótipo com o fenótipo na população brasileira. Além disso, a severidade do genótipo se correlacionou diretamente com níveis mais elevados de 17-OHP e de testosterona¹¹.

Estudos de seqüenciamento já identificaram mutações em 100% dos alelos da forma clássica, enquanto que a forma não clássica permanece ainda com frequência alta (23%) de alelos sem mutações identificadas.

O estudo dos grandes rearranjos e das mutações de ponto derivadas do p pseudogene identificou mutações em 76 a 93% dos alelos na população brasileira com as formas clássica e não clássica, indicando que os demais alelos devem conter mutações novas¹¹. No Brasil, observa-se uma frequência baixa de deleções, da ordem de 4% e de 7% em dois estudos populacionais⁷.

A boa correlação do genótipo com o fenótipo na HAC -D21OH permite sua aplicação na prática clínica, para o aconselhamento genético, diagnóstico e tratamento pré -natal das gestações de risco para a forma clássica e confirmação diagnóstica após screening neonatal¹¹.

Diagnóstico das formas clássica e não-clássica de HAC por D21-OH

O diagnóstico da HAC clássica por D21 -OH é baseado na elevação dos níveis séricos de 17-OHP, que é o principal substrato da enzima. Valores basais próximos ao nascimento são superiores a 1000 ng/mL na forma severa, em comparação aos observados em recém-nascidos normais, que são menores que 10 ng/mL. Os pacientes com a forma virilizante simples apresentam níveis um pouco mais baixos, porém que se sobrepõem aos anteriores⁸. Entretanto, os níveis deste hormônio são altos durante os três primeiros dias de vida, mesmo em neonatos não afetados, em especial quando têm alguma doença ou são prematuros. Depois do período de lactente, uma vez estabelecido o ritmo circadiano do cortisol, os níveis da 17-hidroxiprogesterona variam pelo mesmo modelo circadiano, sendo mais elevados pela manhã. Os níveis sanguíneos do cortisol são geralmente baixos nos pacientes com a forma perdedora de sal e muitas vezes normais nos pacientes com o tipo virilizante simples, porém desproporcionalmente baixos em relação aos níveis do ACTH e da 17 -OHP. Pacientes com perda de sal manifestam sinais laboratoriais típicos de deficiência de cortisol e aldosterona,

incluindo hiponatremia, acidose e hipoglicemia, porém essas anormalidades podem levar uma a quatro semanas (ou até mais), após o nascimento, para se manifestar.

O diagnóstico hormonal da D21-OH é definido pelo teste de estímulo com 0,125 a 0,25 mg de cosintropina (ACTH sintético), em que é dosada a 17-OHP antes e 30 ou 60 minutos após a injeção do ACTH. Embora não haja consenso na literatura sobre os valores de corte, a maioria dos autores considera que valores basais da 17-OHP > 5 ng/mL confirmam o diagnóstico e valores basais < 2ng/mL praticamente excluem esta forma clínica de HAC, sendo o teste de estímulo com ACTH indicado quando os níveis basais deste hormônio estão entre 2 e 5 ng/mL. Neste teste, é considerado diagnóstico o valor de pico da 17-OHP 10 ng/mL. Esse valor foi obtido através da média +2 desvios -padrão (DP) da 17-OHP pós-ACTH, obtida em heterozigotos obrigatórios para a HAC-D21OH^{3,12}. No entanto, esses critérios diagnósticos foram estabelecidos antes da caracterização molecular do gene CYP21A2. Com a realização dos estudos moleculares, observou-se uma sobreposição entre os níveis da 17-OHP pós-ACTH encontrados em indivíduos heterozigotos para mutações da forma clássica e em pacientes com diagnóstico da forma não clássica. A partir deste fato, passou-se a questionar os valores de 17-OHP pós-ACTH utilizados para o diagnóstico da forma não clássica¹². O diagnóstico da HAC-NC é baseado na combinação de hiperandrogenismo e níveis elevados da 17-OHP, basais ou após estímulo com ACTH. Os valores de cortisol basal e após estímulo encontram-se dentro da faixa de normalidade⁸.

Taboada et al após avaliação de 87 mulheres com hiperandrogenismo, diagnosticaram 11 com HAC-NC, com base no teste de estímulo com ACTH. Os autores sugerem o valor de corte de 17-OHP basal de 3,5 ng/mL como critério de triagem para a realização de teste de estímulo, com sensibilidade e especificidade de 91% e valor preditivo positivo de 59%. Utilizando-se o valor de corte de 2 ng/mL, os autores encontraram sensibilidade de 91%, porém com especificidade de 62% e valor preditivo positivo de 26%.

Nóbrega et al sugeriram um ponto de corte de 1,81 ng/mL, valor bem próximo a 2 ng/mL, mais comumente aceito pela literatura, para a 17-OHP basal, acima do qual deve-se realizar o teste de estímulo. Níveis mais altos que 2 ng/mL tiveram valores preditivo positivo e negativo de 75% e 100%, respectivamente, e acurácia de 98,4% no diagnóstico de hiperplasia adrenal não-clássica¹³. Deve ser ressaltado, entretanto, que cerca de 10% dos pacientes com HAC-NC apresentam 17-OHP basal abaixo do valor de corte, seja este de 2 ng/mL ou 3 ng/mL³.

Corrêa e Bachega verificaram em sua casuística de 33 pacientes que valores da 17-OHP pós-ACTH 17 ng/mL foram diagnósticos da forma não clássica. Entretanto, para

valores da 17-OHP pós-ACTH entre 10 e 17 ng/mL, estaria indicado estudo molecular do gene CYP21A2 para diferenciar heterozigose da forma não clássica da D21-OH³. Ressalta-se que o estudo molecular não é disponível em todos os centros e, portanto, nos casos limítrofes, isto é 17-OHP pós-ACTH entre 10 e 17 ng/mL, os parâmetros clínicos de excesso de andrógenos, como avanço de idade óssea, clitoromegalia, hirsutismo acentuado e infertilidade devem ser relevados para definição terapêutica adequada.

A 17-OHP pós-ACTH em heterozigotos para D21-OH varia entre 2 e 10 ng/mL, níveis que se sobrepõem aos da população geral. Estima-se que a frequência de heterozigotos para a forma clássica e não-clássica da D21-OH seja de 10% e 1,5% na população geral, respectivamente, sendo improvável que a heterozigose confira qualquer desvantagem reprodutiva ou alterações hormonais significativas, além de não determinar uma necessidade de terapia de reposição hormonal^{11,12,14}.

Bachega et al reavaliaram o diagnóstico hormonal da HAC-NC por meio do estudo molecular em 58 pacientes com 17-OHP pós-ACTH > 10 ng/mL. Apenas 37 (67%) pacientes tiveram mutações identificadas em ambos os alelos. Nestes, os valores basais da 17-OHP foram francamente elevados (>5 ng/mL) em 70%, normais em 11% e, nos demais, entre 2 e 5 ng/mL. O menor valor da 17-OHP pós-ACTH neste grupo foi de 17 ng/mL. Observaram dois casos com valores da 17-OHP pós-ACTH de 11 e 15 ng/mL, respectivamente. Estes dados sugerem que o atual critério diagnóstico hormonal da HAC-NC possa estar superestimando seu diagnóstico^{7,12}. Manifestações hiperandrogênicas foram encontradas em 10% dos heterozigotos, em frequência semelhante à da população normal⁷.

O diagnóstico de HAC nesses pacientes é importante pela implicação terapêutica, já que pequenas doses de glicocorticóides podem corrigir a irregularidade menstrual e as demais manifestações de hiperandrogenismo^{12,14}. Outra importância da discriminação de indivíduos com a forma não clássica e heterozigotos compostos para mutações severas é que estes podem gerar filhos com a HAC-D21OH (chance de 1:1000), se o outro cônjuge tiver a forma clássica ou for heterozigoto para uma mutação severa, cuja frequência na população é da ordem de 1:60^{1,11}.

A diferenciação da D21-OH das outras formas de HAC pode ser feita pela associação das manifestações clínicas e pelo perfil hormonal adrenocortical completo, comparando precursores e produtos após o estímulo com ACTH. É importante ressaltar que sem a determinação do perfil hormonal completo, outros defeitos na esteroidogênese - deficiências da enzima 11-hidroxilase (11-OH) e da enzima 3-hidroxilase - podem ser diagnosticados erroneamente como D21-OH¹.

Outros hormônios que se encontram elevados nos pacientes com HAC incluem progesterona, androstenediona e testosterona. A deidroepiandrosterona (DHEA) não é um bom marcador da atividade da 21-hidroxilase e o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) se liga com alta afinidade a albumina e possui meia vida plasmática longa, não respondendo bem a estimulação aguda com ACTH¹.

Como a produção de 17-OHP também tem origem gonadal, a interpretação de seus níveis séricos é menos fidedigna no período pubertário, principalmente na monitorização terapêutica destes pacientes. Por outro lado, o 21-deoxicortisol sérico, um esteróide derivado diretamente da 17-OHP através de sua 11-hidroxilação, é produzido exclusivamente no córtex adrenal e tem sido considerado um excelente marcador para o diagnóstico da D21-OH. Esta via alternativa de síntese é virtualmente inativa em condições fisiológicas, mas torna-se exacerbada em pacientes com esta forma da doença. Assim, o 21-deoxicortisol pode ser considerado um marcador bioquímico adicional da D21-OH, tendo-se mostrado até mais sensível do que a 17-OHP e permitindo também detectar mais de 90% dos portadores heterozigotos. Embora vários métodos de radioimunoensaio (RIE) tenham sido descritos para 21-deoxicortisol, nenhum deles está disponível comercialmente. Tonetto-Fernandes et al desenvolveram um RIE adaptado para a dosagem de 21-deoxicortisol, que foi aplicado para a avaliação de 25 crianças portadoras da HAC-D21OH, comparadas com um grupo controle de 13 crianças. Enquanto nos pacientes os níveis de cortisol estavam reduzidos em comparação com o grupo controle 48h após suspensão do tratamento, os valores do 21-deoxicortisol sérico estavam bastante elevados, embora consistentemente abaixo do limite de sensibilidade (1,56 ng/mL) no grupo controle. Concluíram que esse método permite a quantificação deste esteróide em portadores de D21-OH, com a sensibilidade e a especificidade necessárias para o diagnóstico e acompanhamento desta condição clínica. Deve ser ressaltado que, devido à baixa sensibilidade nas condições atuais do RIE, seu emprego para o estudo de concentrações esperadas dentro da faixa da normalidade fica comprometido. Entretanto, a determinação dos níveis deste esteróide em indivíduos normais é de pouca relevância, por se tratar de uma via alternativa que se expressa especificamente na vigência da D21-OH⁴.

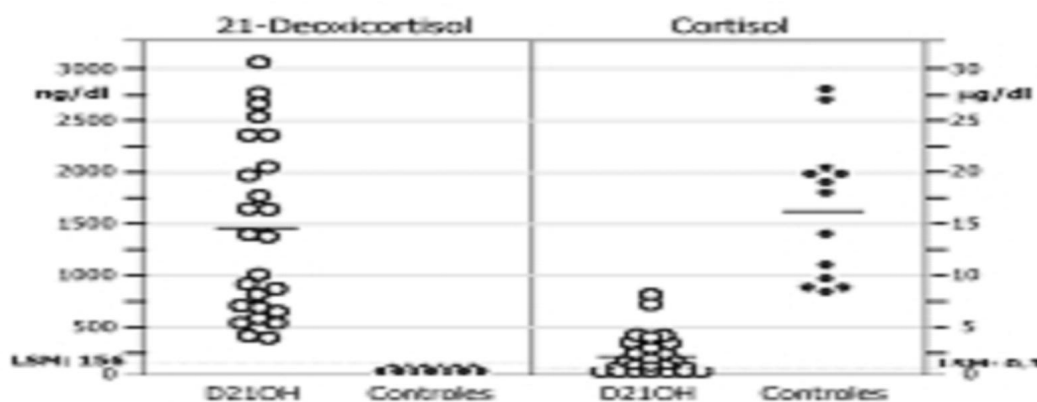


Figura 2. Distribuição da concentração sérica de 21 -deoxicortisol e de cortisol em pacientes com HAC por deficiência de 21-hidroxilase (D21-OH), forma clássica, e no grupo controle. LSM= limite de sensibilidade do método. (TONETTO et. al. Desenvolvimento de um radioimunoensaio para 21 -deoxicortisol sérico e sua potencial aplicação no diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita, 2003).

Triagem Neonatal

A partir de 1977 tornou-se possível o diagnóstico precoce da HAC -D21OH, quando foi descrita uma técnica de ensaio para a dosagem da 17 -OHP a partir do sangue de recém-nascidos colhido em papel filtro. O primeiro programa mundial de triagem para HAC -D21OH foi introduzido no Alasca, pois a incidência desta doença é excepcionalmente elevada entre os esquimós Yupik. Os resultados mostraram uma incidência de indivíduos com a forma perdedora de sal ainda maior que a esperada, passando de 1:490 para 1:282 após a triagem. Subseqüentemente, vários programas foram iniciados na Itália, Japão, França, Suécia, Suíça, Nova Zelândia e Israel, assim como em outros países onde a incidência da HAC -D21OH é muito elevada, como na Islândia¹⁵. No Brasil, a doença não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal, sendo realizado de rotina screening neonatal apenas em alguns estados.

Atualmente está bem estabelecido que a triagem reduz significativamente a idade do diagnóstico das crianças com HAC -D21OH. É capaz de identificar quase 100% das crianças com a forma clássica e pequeno percentual da forma não-clássica e de outras formas de HAC¹⁶. O maior benefício do diagnóstico precoce é a redução da morbidade e mortalidade pelas crises de perda de sal¹. Os pacientes do sexo masculino com a forma perdedora de sal são mais propensos ao atraso no diagnóstico, já que não apresentam ambigüidade genital como alerta ao pediatra¹⁵.

Um dos problemas da triagem para D21 -OH é o excessivo número de resultados falso-positivos devido às reações cruzadas da 17 -OHP com outros esteróides contidos no plasma no período neonatal, principalmente a progesterona, o cortisol e os esteróides conjugados, como os sulfatos e os glicuronídeos. Em alguns casos, como o da 17 -hidroxipregnenolona, esses esteróides chegam a ter concentrações 10 vezes maiores no plasma do cordão umbilical e até o final do primeiro mês de vida que no plasma do adulto. Assim, os kits que reagem 5% ou mais com estes esteróides devem ser evitados. Os métodos de radioimunoensaio direto (sem extração) são muito susceptíveis a interferências, em especial com a 17 -hidroxipregnenolona, elevando falsamente a 17-OHP. Já os ensaios imunofluorimétricos baseiam-se na competição entre a 17-OHP da amostra e a 17-OHP marcada com európio por um número limitado de sítios de ligação a anticorpos policlonais específicos para 17-OHP (derivados de coelho). As reações cruzadas com este método são muito menores do que com o radioimunoensaio, ocorrendo principalmente com a progesterona (3,6%) e muito menos com a 17 -hidroxipregnenolona (0,13%)¹⁵.

O Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology recomenda que a coleta de sangue para triagem para HAC -D21OH seja feita entre 48 e 72h após o nascimento e no máximo até o final da primeira semana de vida. Os valores de 17-OHP são invariavelmente mais elevados em recém-nascidos com baixo peso (<2000g) e prematuros (<34 semanas de idade gestacional). Especula-se que isso decorra da inabilidade do fígado imaturo em metabolizar adequadamente a 17 -OHP e/ou do estresse causado por intercorrências agudas comuns nessas situações¹⁵.

Um resultado inicial positivo tem que ser confirmado, seja por medida sérica por método validado de 17-OHP de uma amostra diferente, dosagem de esteróides urinários ou análise do gene CYP21¹⁶. Em alguns países onde a triagem neonatal é rotina, o ponto de corte é baseado na idade gestacional; em outros, no peso do recém-nascido. Um estudo prospectivo randomizado holandês demonstrou que a idade gestacional, calculada com base na data da última menstruação, exame físico e ultra-sonografia, é mais específica e melhor preditora da 17-OHP que o peso, apesar de sua determinação ser mais sujeita a erros¹⁷.

Cardoso et al avaliaram as concentrações de 17 -OHP em sangue total colhido em papel filtro de crianças submetidas à triagem neonatal para D21-OH no Estado do Rio de Janeiro entre os anos de 1992 e 2000. Foram considerados normais os valores de 17 -OHP em sangue total abaixo de um ponto de corte pré-estabelecido: 10 ng/mL para RN a termo e com peso ao nascer > 2500g, e 15 ng/mL para RN com menos de 36 semanas de gestação e/ou com peso ao nascer < 2500g. Verificaram que os pacientes com a forma perdedora de sal

apresentaram concentrações mais elevadas que os com a forma virilizante simples e valores de 17-OHP mais baixos não discriminam os falso-positivos dos pacientes com as mutações mais leves ou relacionadas à HAC-NC¹⁵.

4.3 Tratamento da HAC-D21OH

Princípios Gerais

O tratamento da HAC-D21OH tem como objetivos: repor glico e mineralocorticóides, reduzir a hipersecreção do ACTH e dos andrógenos das supra-renais, evitar a virilização dos genitais externos, prevenir a desidratação por perda de sal, bem como controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservando assim a função gonadal, fertilidade e estatura final¹⁸. O glicocorticóide administrado atua por mecanismo de “feedback” negativo sobre as células do núcleo paraventricular do hipotálamo e sobre a adeno-hipófise, reduzindo a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e do ACTH, respectivamente².

Além da secreção deficiente do cortisol, outros mecanismos desencadeados a partir da perda de sal são também capazes de manter a hipersecreção do ACTH na HAC. Verificou-se que a angiotensina II tem efeitos diretos sobre a esteroidogênese adrenal e sobre a neuro-hipófise, onde estimula a síntese da vasopressina, a qual é capaz de aumentar a secreção do ACTH independentemente do CRH. Estes mecanismos, que mantêm elevadas as secreções do ACTH e dos andrógenos supra-renais, apesar da reposição glicocorticóide, demonstram a importância do adequado controle da perda salina na HAC -D21OH, com a finalidade não apenas de se evitar as crises agudas de perda de sal, mas também de se conseguir melhor controle da secreção adrenocortical. Justifica-se, dessa forma, a necessidade de reposição mineralocorticóide no tratamento da HAC -D21OH sempre que se detectar atividade plasmática de renina aumentada, mesmo sem haver evidência clínica de perda de sal, com o intuito de reduzir os efeitos dos andrógenos supra-renais sobre o crescimento e a maturação epifisária, assim como favorecer o crescimento através da utilização de doses menores de glicocorticóides^{1,2,16}.

Reposição Glicocorticóide

O Consenso da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica e da Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society recomenda como primeira escolha a hidrocortisona, na dose de 10-15 mg/m²/dia, dividida em três tomadas diárias. Não há dados suficientes na literatura para recomendarem-se doses maiores pela manhã ou à noite. Esta dose excede o nível fisiológico de secreção do cortisol, que é de 6-7 mg/m²/dia nas crianças e nos adolescentes. Entretanto, doses ligeiramente supra-fisiológicas são necessárias para suprimir adequadamente os níveis dos andrógenos adrenais e para minimizar a possibilidade do desenvolvimento de insuficiência adrenal¹⁸. A redução inicial dos hormônios sexuais adrenais pode requerer doses mais elevadas (até 25 mg/m²/dia); no entanto, posteriormente doses de hidrocortisona entre 8 e 12 mg/m²/dia em geral são suficientes para o adequado controle da doença na maior parte das crianças. A forma de suspensão oral não é recomendada, pois não há bioequivalência entre esta e a forma de comprimidos; assim, nas crianças em crescimento deve-se partir ou fracionar os comprimidos¹⁹. A meia-vida curta da hidrocortisona (8 a 12 horas) minimiza a supressão do crescimento e outros efeitos adversos dos outros corticóides de maior potência e meia-vida mais longa, como a dexametasona e a prednisolona¹.

O acetato de cortisona não é a primeira escolha, por possuir apenas 80% da biodisponibilidade, 70% da potência da hidrocortisona e requerer conversão a cortisol para ter atividade biológica, devendo ser empregado em dose maior¹⁶. Além disso, uma vez que a cortisona deve ser convertida a cortisol para ser biologicamente ativa, a redução da atividade da 11-hidroxiesteróide desidrogenase que ocorre no período puberal pode reduzir a eficácia dessa droga, havendo necessidade do aumento da dose¹⁸.

É importante salientar que a dose do glicocorticóide deve ser sempre individualizada, evitando-se assim as conseqüências tanto do sub quanto do supertratamento.

Como os níveis de cortisol fisiologicamente aumentam diante de situações de “stress”, a dose de glicocorticóide deve ser dobrada ou triplicada em caso de doenças febris agudas, vômitos, participação em esportes competitivos, extração dentária única e trauma leve, retornando-se à dose de rotina assim que o organismo voltar às condições normais^{16,20}. Não há necessidade de elevação da dose em casos de “stress” mental ou emocional, como provas escolares.

Quando há intolerância à medicação oral, infecções sistêmicas e traumas graves, a hidrocortisona deve ser utilizada por via intramuscular, retal ou parenteral, na dose de 50 a

100 mg a cada seis horas. Indica-se o uso da hidrocortisona-50 mg por via intramuscular duas horas antes de cirurgias sob anestesia local ou de extrações dentárias múltiplas. Nos casos de cirurgia sob anestesia geral, o Consenso da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica e da Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society recomenda a administração em forma de bolus seguida de infusão contínua, da seguinte forma: para crianças menores de 3 anos, 25 mg seguidos de 25-30 mg/dia; para crianças de 3 a 12 anos, 50 mg seguidos de 50 -60 mg/dia e para adolescentes e adultos, 100 mg seguidos de 100 mg/dia¹⁶. Nas primeiras 48 horas de pós-operatório, é usado o triplo da dose de rotina por via intramuscular ou endovenosa, dividida em três a quatro vezes ao dia. A partir do terceiro dia, a dose é reduzida para o dobro da dose habitual, e então para a dose habitual, desde que o organismo não venha a sofrer novas situações de “stress”².

Os pais e as crianças com HAC devem ser instruídos quanto a tais situações; além disso, os pacientes devem carregar consigo uma identificação com informações sobre sua doença. É fundamental que a criança receba um relatório médico contendo o diagnóstico, tratamento habitual e orientação frente a emergências. Os familiares devem estar esclarecidos para a importância deste documento, que deve ser sempre apresentado aos médicos que a atenderem. O manejo apropriado dos pacientes com HAC em caso de doenças agudas é particularmente importante, pois as taxas de mortalidade dessas crianças são três vezes maiores quando comparadas com crianças normais, principalmente entre um e quatro anos de idade²⁰.

Uma alternativa de glicocorticóide que vem sendo bastante estudada é a prednisona. Sua meia-vida biológica varia entre 12 e 36 horas, o que permite que seja utilizada em dose única pela manhã. A prednisona é quatro vezes mais potente do que a hidrocortisona, devendo ser empregada na dose de 2 a 3 mg/m²/dia. As desvantagens do seu uso são a maior capacidade em suprimir o crescimento (cinco vezes maior do que a hidrocortisona) e sua menor potência retentora de sal (20% menor em relação à hidrocortisona). Por outro lado, especificamente na HAC, o maior potencial da prednisona em suprimir o crescimento pode ser suplantado, tanto nas crianças pré-púberes quanto nas púberes, pela sua maior capacidade em reduzir a hipersecreção androgênica pelo córtex supra-renal, prevenindo assim a aceleração da maturação epifisária e melhorando o potencial de crescimento^{2,21}.

Reposição Mineralocorticóide

Os pacientes com as formas perdedora de sal e virilizante simples são tratados ainda com um mineralocorticóide, geralmente fludrocortisona, na dose de 0,05 a 0,2 mg/dia, podendo chegar até 0,3 mg/dia, dependendo da ingestão de sódio, associado a suplementos de cloreto de sódio-1 a 3 g/dia (cada grama contém 17 mEq de sódio)¹⁶. O conteúdo de sódio do leite materno ou da maioria das fórmulas infantis é de 8 mEq/litro, que é suficiente apenas para manutenção das necessidades diárias, devendo ser oferecida quantidade significativamente maior para repor as perdas nos pacientes com síntese de aldosterona deficiente. Geralmente, as crianças maiores desenvolvem um paladar por comidas mais salgadas, não necessitando da reposição de cloreto de sódio. Nos pacientes com perda de sal, está amplamente divulgado na literatura e por motivos ainda não esclarecidos, que a necessidade de mineralocorticóides decai com a idade^{1,18}.

Controle e Acompanhamento

A eficácia do tratamento é avaliada pela dosagem periódica de eletrólitos séricos, 17-OHP e androstenediona, a cada 3 meses durante a infância e depois a cada 4-12 meses. A testosterona pode ser um parâmetro útil em pacientes do sexo masculino pré-púberes e do sexo feminino. Como alternativas, podem ser dosados metabólitos urinários (pregnanetriol) e hormônios na saliva²². Embora o DHEA e o SDHEA sejam quantitativamente os androgênios adrenais mais importantes, têm pouca utilidade na monitorização do tratamento, pois são rapidamente suprimidos¹⁰.

Para monitorizar o tratamento com mineralocorticóide, utiliza-se a atividade plasmática de renina, além da dosagem de sódio, potássio, aldosterona e renina séricas¹⁰. Hipertensão, taquicardia e supressão da atividade de renina plasmática são sinais de supertratamento¹. Deve ser realizada também uma radiografia para idade óssea anualmente. Idealmente, os exames laboratoriais indicarão a necessidade de ajuste das doses antes que ocorram mudanças físicas, no crescimento ou maturação esquelética devido a doses subótimas ou excessivas¹⁶. Ressalta-se, entretanto, que a normalização dos níveis de 17-OHP não constitui objetivo do tratamento, mas sim indicador de dose excessiva de corticóide.

Os critérios de bom controle clínico são a ausência de sinais de virilização ou de Cushing, velocidade de crescimento entre o percentil 25 -90 de Tanner^{23,24} e controle do avanço da maturação óssea²⁵.

É classicamente descrita a maturação do eixo hipotálamo -hipófise-gonadal com o desenvolvimento de puberdade precoce verdadeira em crianças expostas aos andrógenos ou estrógenos em período pré-puberal. Bacheга et al observaram que 25% dos portadores de HAC-D21OH desenvolveram puberdade precoce verdadeira, afetando igualmente ambos os sexos. As principais características desses pacientes foram o tratamento de início tardio e/ou mau controle hormonal e idade óssea maior que 9 anos, em média 12 anos¹⁸.

Na puberdade, ocorre aumento do clearance e do volume de distribuição do cortisol em comparação ao período pré-puberal, além de diminuição da meia vida do cortisol livre no sexo feminino, comparado ao masculino. Isto faz com que geralmente haja necessidade de ajuste da dose nessa fase da vida¹⁰.

Adolescentes e adultos podem ser tratados com doses baixas (2 a 4 mg/m²/dia dividido em duas doses) de prednisona ou prednisolona ou dexametasona (0,25 a 0,375 mg/m²/dia em dose única ao deitar). Os pacientes devem ser monitorados com atenção para a presença de sinais de síndrome de Cushing iatrogênica, tais como ganho rápido do peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e osteopenia^{16,18}. Observa-se alta prevalência de irregularidade menstrual entre as pacientes, que deve ser tratada com estrogênio oral²¹.

No período pós-puberal, acrescenta-se a avaliação da função gonadal aos exames de controle da função supra-renal. No sexo feminino, são avaliados na primeira fase do ciclo os níveis de LH, FSH, testosterona, androstenediona e na segunda fase do ciclo a presença de ovulação pelos níveis de estradiol e progesterona. É importante dosar também os níveis de 17-OHP na fase lútea, porque em caso de controle hormonal ruim há elevação da progesterona de origem supra-renal, simulando níveis ovulatórios. No sexo masculino, avalia-se a função adrenal e gonadal por meio das dosagens de LH, FSH, testosterona, androstenediona e do espermograma¹⁸.

Tratamento Pré-natal

A principal complicação da HAC-D21OH é a virilização intra-útero da genitália externa de fetos femininos afetados. O diagnóstico pré-natal vem sendo utilizado há duas

décadas em gestações de risco, isto é, de mães que já possuem uma criança com a HAC - D21OH, com o objetivo de instituir a terapêutica a fim de suprimir a adrenal fetal e evitar a virilização da genitália externa em fetos femininos afetados. Inicialmente o diagnóstico pré-natal foi realizado por meio de determinações da 17-OHP ou da tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) a partir da 15ª semana de gestação. Entretanto estas metodologias ocasionalmente forneciam resultados falsos negativos nas formas clínicas de menor gravidade quando se utilizava a dosagem hormonal ou mesmo na tipagem do HLA por eventos de recombinação intra-HLA. Outro inconveniente destes testes que utilizam a amniocentese é que são realizados tardiamente, somente a partir da 15ª semana de gestação, quando já pode ter ocorrido a virilização da genitália externa⁷.

O aprimoramento das técnicas de identificação das mutações responsáveis pela D21-OH associado à metodologia de biópsia de vilos coriônicos permitiu sua aplicação clínica em testes de diagnóstico pré-natal, melhorando a sensibilidade e precocidade diagnóstica. A extração de DNA obtido de tecido de vilos coriônicos possibilitou o diagnóstico genético a partir da décima semana de gestação, tornando possível a intervenção terapêutica. Como a diferenciação da genitália pode iniciar-se antes da décima semana de gestação, o tratamento deve ser iniciado assim que se confirmar a gestação (quarta a quinta semana) e no máximo até a nona semana^{7,16}.

O protocolo de tratamento pré-natal seguido mundialmente consiste em orientar as mães de risco a procurar o médico com uma a duas semanas de atraso menstrual. Após a confirmação da gestação pela dosagem de -hCG, deve ser iniciada a terapia com dexametasona, na dose de 20 µg/Kg/dia, dividida em três doses. A partir da décima a 12ª semana de gestação, realiza-se a biópsia de vilos coriônicos para análise da determinação do sexo e estudo dos genes CYP21. Em caso de sexo masculino, não há risco de problemas na genitália e a terapia deve ser suspensa. Em caso de sexo feminino, prossegue-se o tratamento e o estudo para determinação no feto das mutações presentes no caso índice. Se o feto apresentar mutações em ambos os alelos, deve-se continuar a terapêutica até o nascimento; caso contrário, o tratamento é interrompido. Durante a gestação, a supressão adrenal fetal deve ser avaliada periodicamente por meio de dosagens de estriol urinário. Em caso de feto masculino, sugere-se também a investigação das mutações, o que possibilitaria o início da terapêutica de reposição nos casos afetados logo após o nascimento, podendo-se evitar a crise de perda de sal^{7,8,16,18}.

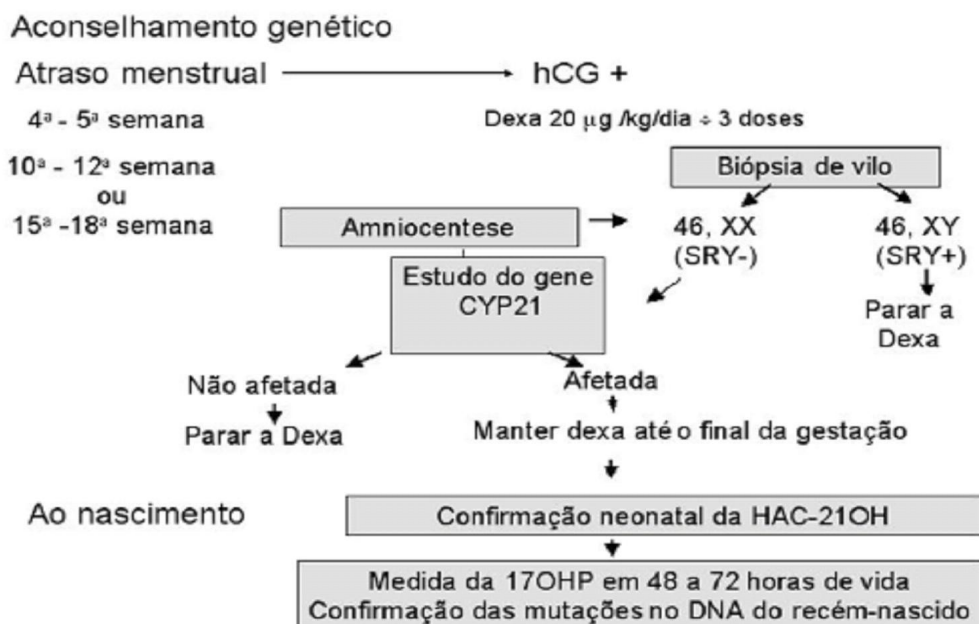


Figura 3-Diagrama da conduta diagnóstica e terapêutica em gestações de risco para a HAC -D21OH.
(MELLO, M.P. et. al. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita, 2002)

O acompanhamento pós-natal mostrou que cerca de 70% das meninas afetadas e previamente submetidas a tratamento pré-natal nasceu com genitália feminina normal ou levemente virilizada, sem necessidade de correção cirúrgica. As falhas do tratamento são atribuídas ao início tardio, uso irregular ou dose insuficiente de dexametasona^{1,7,18}. O tratamento pré-natal previne a hipertrofia adrenal em ambos os sexos e proporciona ajuste mais fácil e rápido com doses mais baixas de hidrocortisona no período pós-natal. Em populações onde não há triagem neonatal, o número de meninas afetadas excede o de meninos em 30%, provavelmente porque eles morreram sem diagnóstico¹⁰.

Os efeitos colaterais maternos, principalmente ganho excessivo de peso, estrias violáceas, hiperglicemia, crescimento de pêlos em face e hipertensão arterial, ocorrem em 4 a 10% dos casos^{1,7,18}.

Tendo em vista que a produção fetal de cortisol é menor que a de crianças e adultos, especula-se que a administração e posterior retirada abrupta de doses farmacológicas de um corticóide de alta potência e longa duração, como a dexametasona, poderiam desequilibrar a fisiologia fetal e levar a malformações. Os estudos realizados até o momento não mostraram diferenças na incidência de malformações ou mortes fetais nas crianças submetidas ao tratamento intra-útero em relação à média populacional^{1,26}. Em estudo retrospectivo de todos

os casos tratados no período neonatal na Suécia e Dinamarca entre 1985 e 1995, hipodesenvolvimento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foram observados. A maioria dos fetos tratados, seguidos por período máximo de oito anos, apresentou crescimento somático (peso, estatura e perímetro cefálico) pré e pós-natal comparável aos controles²⁶.

Atualmente, há consenso que os benefícios da terapia pré-natal suplantam os riscos. Entretanto, até que estas crianças submetidas ao tratamento com dexametasona pré-natal, afetadas ou não, atinjam a idade adulta e possam ser tomadas conclusões definitivas, este tratamento deve ser empregado apenas em hospitais-escola. As mães devem ser informadas sobre os potenciais riscos da terapia e também quanto à possibilidade da falta de benefícios^{7,10}.

Tratamento da forma não-clássica da HAC-D21OH

O tratamento da HAC-NC é realizado com glicocorticóides e está reservado aos casos sintomáticos e/ou com infertilidade. O esquema de administração é semelhante ao da HAC-D21OH¹⁶. Quando o diagnóstico é estabelecido pelo genótipo, há indicação de seguimento do paciente, porque uma forma assintomática pode se tornar sintomática e há chance de desenvolvimento de nódulos adrenais^{14,18}.

Nas mulheres adultas sintomáticas o quadro clínico mais comum é o hirsutismo. A supressão dos níveis androgênicos com dexametasona não corrige o hirsutismo na maior parte dos casos, havendo necessidade da associação de acetato de ciproterona e eletrólise definitiva. Em caso de resolução da sintomatologia, como, por exemplo, em crianças com pubarca precoce que já terminaram seu crescimento estatural, ou mulheres que já passaram da idade fértil, deve ser dada ao paciente a opção de interromper o tratamento¹.

4.4 Novas perspectivas terapêuticas para a HAC-D21OH

Com a introdução dos corticóides no tratamento da HAC-D21OH, houve melhora significativa na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes. Apesar do tratamento adequado de substituição com glico e ou mineralocorticóides, o resultado final ainda deixa a

desejar. A estatura final na maior parte das casuísticas está entre - 1 e -2 DP em relação à estatura alvo²⁵. Há várias referências de ciclos anovulatórios, acne, hirsutismo, infertilidade, obesidade, sinais de Cushing e disfunções sexuais decorrentes de estenos e do intróito vaginal entre os pacientes¹.

Alguns fatores que dificultam o tratamento são a hiperresponsividade das adrenais hipertróficas ao ACTH e o aumento de produção androgênica que se segue ao mínimo escape da supressão pituitária, além da resistência à terapia de reposição devido à competição entre androgênios, precursores esteróides e glicocorticóides exógenos pelos mesmos receptores¹⁰. Além disso, estudos de farmacocinética mostram que a metabolização e a depuração dos glicocorticóides são maiores em pacientes com HAC que em controles²¹.

Uma alternativa para tratamento da HAC-D21OH é a adrenalectomia bilateral que pode ser cirúrgica, por via aberta ou laparoscópica, ou medicamentosa, com o uso de doses baixas de mitotane (4,5 g/dia). A vantagem da segunda é a possibilidade de ser reversível, pois os efeitos da deficiência de SDHEA e DHEA em longo prazo ainda não foram determinados. Este procedimento pode ser realizado durante a correção cirúrgica da genitália externa. A indicação desta conduta deve ser reservada às meninas com a HAC-D21OH causada por mutações que abolem a atividade enzimática e que apresentam controle hormonal difícil. A adrenalectomia bilateral tem como dados positivos: controle do hiperandrogenismo, redução da dose de hidrocortisona para duas vezes ao dia e diminuição do número de avaliações hormonais. Entretanto, após alguns anos de seguimento houve aumento significativo no número de crises adrenocorticais nessas pacientes, o que leva ao questionamento desta modalidade terapêutica²⁵. Além disso, a produção de DHEA adrenal, que seria perdida com a cirurgia, está associada à melhora do perfil lipídico, da libido e da qualidade de vida¹.

Uma terapia que está em fase experimental é a adição de carbexolona, um inibidor da 11 -hidroxiesteróide desidrogenase, enzima que inativa o cortisol e impede seu acesso ao receptor mineralocorticóide. Com a inibição dessa reação, espera-se que níveis mais altos de cortisol endógeno ativo sejam atingidos sem o aumento da dose de esteróides¹.

O uso de antagonistas do CRH é uma perspectiva teórica, porém aguarda ainda o desenvolvimento de drogas eficazes. Outra possibilidade futura é a terapia gênica, com injeção intra-adrenal de um vírus não replicante contendo a seqüência genômica do CYP21 humano corrigida. Já foi realizada inoculação de adenovírus em ratos sem atividade da 21 -hidroxilase e houve manutenção dos níveis normais de corticosterona por 40 dias^{7, 18}.

4.5 Hiperplasia congênita de adrenal por deficiência da enzima 11 β -hidroxilase (D11 β -OH)

A D11 β -OH foi primeiramente relatada por Eberlein e Bongiovani em 1955^{6,27}. Constitui 5% a 8% dos casos de HAC, com freqüência em torno de 1:100.000 nascimentos^{12,27}. No entanto, em populações com alto grau de endogamia uma freqüência maior é registrada: 1:30-40.000 em Israel, 1:5-7.000 em judeus provenientes do Marrocos e pode chegar a mais de 25% dos casos de HAC na Arábia Saudita⁷.

Na D11 β -OH, ocorre diminuição da produção de cortisol com superprodução de andrógenos e mineralocorticóides. A secreção intra-útero excessiva dos andrógenos adrenais produz virilização do feto feminino, como na HAC-D21OH⁶. Outros sinais de excesso de andrógenos ocorrem no período pós-natal e incluem crescimento somático e maturação esquelética acelerados em crianças, levando ao fechamento prematuro das epífises e baixa estatura adulta. Adicionalmente, os pacientes podem ter desenvolvimento sexual e adrenarca prematuros e presença de acne. Andrógenos podem afetar o eixo hipotalâmico-pituitária-gonadal levando à amenorréia ou oligomenorréia em meninas, além de hirsutismo, acne e puberdade precoce e, inversamente, baixa espermatogênese no sexo masculino²⁷.

A hipertensão arterial com alcalose hipercalêmica devido ao excesso de produção de DOC é uma das características que distingue a D11 β -OH da D21-OH. Entretanto, a hipertensão arterial pode ou não estar presente e é observada em 30-60% dos casos^{7,27,28}. A hipertensão, muitas vezes, só se manifesta nas fases mais tardias da infância ou adolescência e é atribuída ao excesso de DOC. Embora a hipertensão seja a principal característica da D11 β -OH, ocasionalmente alguns pacientes, durante a infância, desenvolvem sinais de deficiência de mineralocorticóides, incluindo hipercalemia, hiponatremia e hipovolemia. Em alguns casos, isso pode ocorrer pela terapia com glicocorticóides, pois a função da zona glomerulosa pode estar cronicamente suprimida pela hipersecreção de DOC antes do tratamento, e um rápido decréscimo nos seus níveis pode não ser imediatamente compensado pelo aumento adequado na secreção de aldosterona. Entretanto, em alguns casos a deficiência de mineralocorticóides tem se apresentado antes do tratamento. O mecanismo pelo qual isto ocorre não está bem entendido, dado que a aldosterona é sintetizada pela enzima CYP11B2, que não está afetada na D11 β -OH²⁷.

Em alguns casos, ocorre a D11 β -OH denominada não-clássica ou parcial. Esta é uma etiologia relativamente incomum. A sutileza com que esta variante se manifesta e as dificuldades associadas ao seu diagnóstico podem retardar sua identificação e resultar em uma

redução significativa na estatura adulta se não tratada precocemente com reposição hormonal. Pacientes com a forma não-clássica de 11 β -OH nascem com a genitália normal (algumas meninas afetadas apresentam clitoromegalia leve) e apresentam sinais e sintomas de excesso de andrógenos quando crianças. Mulheres adultas podem apresentar hirsutismo e oligomenorréia. No entanto, a 11 β -OH é provavelmente responsável por menos de 1% dos casos de hirsutismo não selecionado e/ou oligomenorréia hiperandrogênica, usando como critério diagnóstico os elevados níveis séricos de 11 β -deoxicortisol depois de estimulação com ACTH. A frequência da 11 β -OH não-clássica na população geral não é conhecida⁶.

Genética Molecular

A enzima 11 β -OH (CYP11) é uma das enzimas da família do citocromo P-450, codificada por dois genes distintos localizados no cromossomo 8. À semelhança dos genes da 21-hidroxilase (CYP21P e CYP21), a presença de dois genes para 11 β -OH parece ser o resultado da duplicação do gene original. No caso de CYP21P e CYP21, em que CYP21P é um pseudogene, a duplicação aparentemente foi seguida de um “silenciamento” de uma das cópias, por acúmulo de mutações. Por outro lado, os dois genes CYP11B são ativos, indicando que, neste caso, a duplicação pode ter iniciado um processo de especialização das funções metabólicas das enzimas que culminou na separação espacial de sua expressão na glândula⁶.

Em humanos há duas isoenzimas, uma responsável pela síntese de cortisol e outra pela aldosterona. A CYP11B1 catalisa a conversão de 11 β -deoxicortisol a cortisol na camada fasciculada; a CYP11B2, por sua vez, age na conversão de DOC a corticosterona, 18 β -hidroxicorticosterona e aldosterona na camada glomerulosa. Mutações no gene CYP11B1, que codifica a 11 β -OH, causam HAC, ao passo que as mutações no gene CYP11B2, que codifica a enzima CYP11B2, são as causas da deficiência de corticosterona metil oxidase ou deficiência da aldosterona sintase⁶.

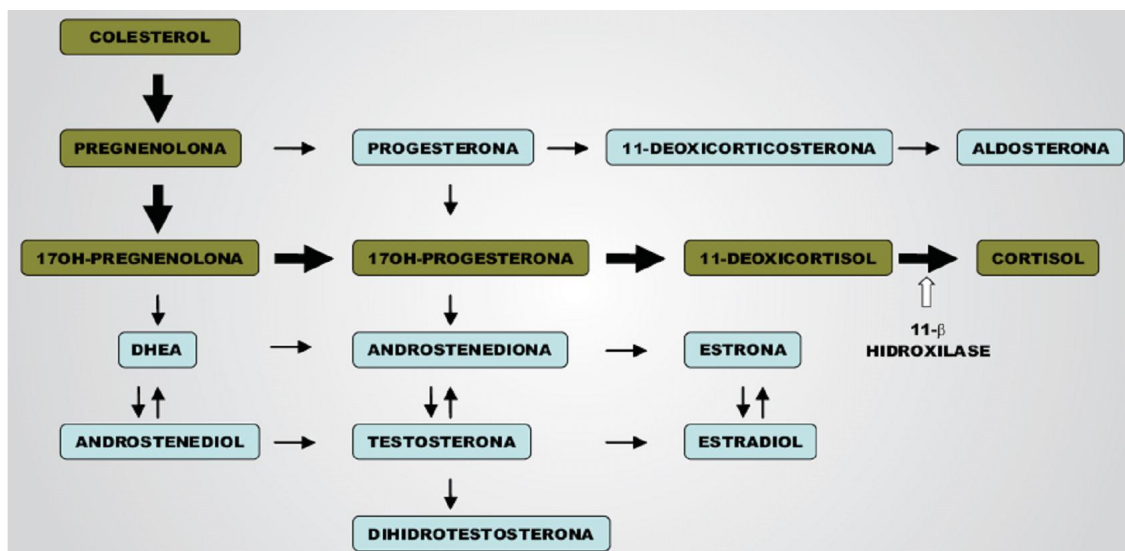


Figura 4- Esteroidogênese adrenal. Em destaque, a via formadora do cortisol a partir do colesterol e a enzima 11- β -OH (TOSATTI JUNIOR, et al. Hiperplasia supra-renal congênita por deficiência de 11- β -hidroxilase, 2005)

Diagnóstico

O diagnóstico da forma clássica da D11- β -OH é feito pela constatação de níveis elevados, basais ou estimulados pelo ACTH, de três hormônios principais: 11-deoxicortisol e DOC séricos e tetra-hidrodeoxicortisol metabólitos urinários. Embora na maioria dos casos clássicos os pacientes apresentem os valores basais dos três hormônios elevados, alguns pacientes apresentam somente a elevação seletiva de um deles. Os valores da 17-OHP basais encontram-se aumentados, porém não se equiparam aos valores que caracterizam a forma clássica de D21- β -OH⁶. A atividade da renina plasmática é marcadamente suprimida devido à ação agonista mineralocorticóide da DOC. O diagnóstico da forma não-clássica da D11- β -OH deve ser suscitado em pacientes com hirsutismo e/ou oligomenorréia hiperandrogênica, usando o critério de elevação do 11-deoxicortisol em pelo menos 3 vezes os valores máximos obtidos pelo percentil 95 da população após estímulo com ACTH exógeno^{6,7,27,28}.

Tratamento

O tratamento baseia-se na reposição de glicocorticóides, correção da genitália ambígua e terapêutica anti-hipertensiva. A administração de glicocorticóides repõe a secreção deficiente de cortisol e reduz a secreção de ACTH, suprimindo a secreção excessiva de andrógenos e prevenindo a progressão da virilização. A supressão de ACTH também diminui a secreção dos precursores da aldosterona com efeito agonista mineralocorticóide e melhora, desta forma, a hipertensão arterial. As doses e drogas são as mesmas utilizadas na D21 -OH.

A terapêutica deve ser monitorizada periodicamente pela avaliação do crescimento linear, da idade óssea, e o aparecimento de adrenarca prematura. Em caso de tratamento inadequado, haverá persistência da hipertensão, da supressão da atividade de renina plasmática e da elevação dos níveis de 11-deoxicortisol e DOC. A avaliação bioquímica pode ser mais facilmente realizada pela dosagem da androstenediona. Tratamento excessivo levará à síndrome de Cushing e retardo de crescimento.

Terapêutica adjuvante com drogas anti-hipertensivas pode ser necessária para completa normalização da pressão arterial. Espironolactona ou amlorida são usados para corrigir hipocalcemia e tratar hipertensão leve. Se esses agentes não forem suficientes, ou na ausência deles, bloqueadores de canal de cálcio, como nifedipina ou verapamil podem ser usados²⁷. Bloqueadores beta-adrenérgicos não são indicados nesta situação clínica, pois sua ação é dependente da redução da secreção de renina, que estará supressa nesta condição⁶.

A reconstrução da genitália ambígua nas pacientes do sexo feminino é geralmente realizada em dois tempos: no primeiro, antes do segundo ano de vida, o cirurgião realiza a correção da genitália externa, e, em um segundo tempo, na puberdade tardia, realiza-se a vaginoplastia, próximo ao início da vida sexual da paciente. Psicoterapia, fazendo parte de um atendimento multi-profissional, também está geralmente indicada.

Assim como na HAC-D21OH, o diagnóstico pré-natal vem sendo utilizado em gestações de risco, com o objetivo de suprimir a adrenal fetal e evitar a virilização da genitália externa em fetos femininos afetados. As meninas com D11 -OH tratadas nascem com genitália externa normal ou ligeiramente virilizada, não necessitando de cirurgia plástica. Entretanto, a terapêutica pré-natal ainda é controversa, pois ainda não existem dados com relação à puberdade, estatura final e perfil psicológico das crianças submetidas ao tratamento. O consenso adotado hoje em dia é que os benefícios da terapia pré-natal suplantam os riscos, porém este tratamento deve ser empregado apenas em hospitais-escola⁶.

4.6 HAC por deficiência da enzima 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (D3 β -HSD)

A HAC decorrente da D3 β -HSD é uma doença rara, descrita em 1962 por Bongiovanni, sendo responsável por menos de 2% dos casos de HAC. Os genes 3 β -HSD do tipo 1 (HSD3B1) e do tipo 2 (HSD3B2), localizados no cromossomo 1p13, são os responsáveis pela codificação das isoenzimas 3 β -HSD do tipo 1 e do tipo 2, que possuem 93,5% de homologia. A enzima 3 β -HSD1 é expressa nos tecidos periféricos, principalmente na pele, glândulas mamárias e na placenta e a 3 β -HSD2 é expressa na adrenal, nos testículos e ovário²⁶.

A enzima 3 β -HSD catalisa a conversão dos 5 esteróides, tais como pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA e androstenediol em seus respectivos 4 esteróides: progesterona, 17-OHP, androstenediona e testosterona. Essa atividade enzimática é, portanto, de fundamental importância para a síntese de todas as classes de esteróides ativos (progesterona, mineralocorticóides, glicocorticóides, andrógenos e estrógenos). Em contraste com as alterações provocadas pela D21-OH e D11 β -OH, em que a síntese de esteróides está prejudicada apenas no córtex adrenal, a D3 β -HSD impede a síntese de esteróides tanto na adrenal como nas gônadas. Como a produção de androgênios é diminuída, fetos do sexo masculino têm desenvolvimento incompleto da genitália externa com pseudo-hermafroditismo masculino, resultando em ambigüidade reconhecível ao nascimento. Recém-nascidos do sexo feminino, em geral, têm desenvolvimento normal da genitália externa ou apresentam sinais de virilização branda, como clitóris megalia, devido ao acúmulo de DHEA circulante e sua conversão, na periferia, em andrógenos mais potentes^{27,28}. Cerca de dois terços dos pacientes descritos com D3 β -HSD são 46,XY, pois os recém nascidos do sexo feminino geralmente não apresentam alterações na genitália externa ao nascimento, dificultando o diagnóstico^{8,28}.

Existem duas formas de HAC pela D3 β -HSD: uma forma clássica, reconhecida ao nascimento, que pode ou não apresentar perda de sal e uma forma não clássica, de desenvolvimento mais tardio, a qual se caracteriza pelo aparecimento de pubarca precoce em crianças, além de hirsutismo, acne e irregularidade menstruais em mulheres adultas. Como também se observa na D21-OH, uma atividade enzimática mínima é suficiente para sintetizar aldosterona e evitar a perda de sal^{5,7}.

Diagnóstico

O diagnóstico bioquímico da forma clássica da D3 -HSD tem sido realizado com base nas concentrações elevadas dos esteróides 5, como 17-pregnenolona e DHEA, e seus metabólitos na urina e no sangue^{7,8,28}. No entanto, as concentrações dos esteróides 4 também podem estar aumentadas, provavelmente devido à conversão dos esteróides 5 em esteróides 4 pela enzima 3 -HSD1 nos tecidos periféricos. A forma não perdedora de sal na criança 46,XX não é causa de ambigüidade genital e é a situação clínica onde o diagnóstico hormonal apresenta dificuldades. Os critérios mais aceitos na literatura baseavam-se em níveis de 17-pregnenolona, DHEA e relações 17-pregnenolona/17-OHP e 17-pregnenolona/cortisol, basais e após estímulo com ACTH exógeno, maiores ou iguais a dois desvios -padrão da média comparados a controles com idade e estadiu puberal semelhantes. Entretanto, estudos de crianças com pubarca precoce e mulheres hirsutas, cujas dosagens hormonais se enquadravam nos critérios acima, não apresentavam alterações moleculares compatíveis com a doença, sugerindo que esses critérios não distinguiam pacientes com ou sem mutações no gene HSD3B2. Lutfallah et al e Mermejo et al avaliaram os critérios bioquímicos e o estudo molecular em pacientes com apresentação clínica e/ou hormonal sugestiva de D3 -HSD. Observaram que os níveis basais e após estímulo com ACTH de 17OH-pregnenolona nos indivíduos comprovadamente portadores de mutação foram muito mais elevados do que nos pacientes com genótipo normal e a relação 17-pregnenolona/cortisol após estímulo com ACTH exógeno esteve também claramente mais elevada nos pacientes com mutação do que nos pacientes sem mutação no gene HSD3B2^{29,30}.

Tratamento

Os pacientes com a forma clássica requerem reposição de glicocorticóide e mineralocorticóide com hidrocortisona e fludrocortisona, respectivamente, além de suplementação de cloreto de sódio, como na HAC -D21OH. A correção cirúrgica dos genitais e reposição hormonal, de acordo com o sexo de criação, também podem ser necessários. Os pacientes do sexo masculino podem se beneficiar com injeções de depósito de testosterona,

ainda no período de lactação, para aumentar o tamanho do pênis e reposição do mesmo hormônio na puberdade. O tratamento da forma não-clássica inclui apenas glicocorticóides.

4.7 HAC por deficiência da enzima 17-hidroxilase/17,20 liase (D17 -OH)

A primeira descrição deste defeito enzimático foi feita por Biglieri e colaboradores em 1966, existindo cerca de 180 casos atualmente na literatura de defeito parcial ou completo ^{7,31}. Sua incidência estimada é de 1:50.000, provavelmente, correspondendo a menos de 1% de todos os casos de HAC. O gene humano que codifica a 17 -hidroxilase (17 -OH)/17,20 liase (CYP17) está localizado no cromossomo 10.

A enzima 17 -OH/17,20 liase catalisa duas reações sequenciais: 17 -hidroxilação da pregnenolona e da progesterona e clivagem da cadeia lateral 17,20 dos produtos 17-hidroxilados, produzindo DHEA e androstenediona, respectivamente. Logo, a deficiência dessa enzima leva à diminuição da síntese de cortisol e esteróides sexuais (andrógenos e estrógenos) com aumento dos níveis circulantes de ACTH e, conseqüentemente, excesso de produção de corticosterona, DOC e 18OH-corticosterona, que provavelmente exercem função mineralocorticóide neste distúrbio enzimático ⁷.

Os altos níveis de DOC causam supressão da renina e redução dos níveis circulantes de aldosterona, que clinicamente se manifesta por quadro hipertensivo, hipocalcemia e alcalose metabólica. A diminuição da síntese de esteróides sexuais leva a distúrbios no desenvolvimento sexual. Mulheres apresentam quadro de infantilismo sexual, amenorréia primária e ausência de pêlos pubianos e axilares. Em homens, o defeito enzimático manifesta-se por quadro de pseudo-hermafroditismo masculino, com genitália externa feminina, vagina em fundo cego e ausência de estruturas mullerianas (terço superior da vagina, útero e tubas uterinas), bem como ausência de pêlos axilares e pubianos ⁷.

Outras manifestações secundárias à deficiente produção de hormônios sexuais, como eunucoïdismo, alta estatura, osteoporose e retardo da idade óssea são freqüentes. Alguns pacientes apresentam deficiência parcial de 17 -OH com algum grau de síntese de hormônios sexuais, levando a quadros de genitália ambígua em homens genéticos e irregularidade menstrual em mulheres genéticas.

Apesar da diminuição da síntese de cortisol, evidência clínica de insuficiência de glicocorticóides é rara, já que a excessiva produção de corticosterona, em níveis circulantes cerca de 30 vezes maiores que o normal, promovem adequada resposta a situações de estresse.

Diagnóstico

Com relação ao diagnóstico laboratorial, os níveis de progesterona, DOC, corticosterona e pregnenolona estão bastante elevados, ao passo que os níveis de androstenediona, DHEA, testosterona e estradiol estão diminuídos. Os níveis de ACTH são mais baixos que em outras condições de diminuição de síntese de cortisol, talvez como resultado do limitado efeito de "feedback" de alguns precursores esteróides adrenais. Os níveis de gonadotrofinas são bastante elevados em ambos os sexos³¹.

Tratamento

O tratamento consiste na supressão da produção de esteróides secretados em excesso e suplementação dos esteróides deficientes. O uso de dexametasona associado ou não a drogas anti-hipertensivas diminui os níveis pressóricos nestes pacientes. A definição do sexo é baseada nas características anatômicas e fisiológicas da genitália externa, mais que no sexo genético. Em alguns pacientes, cirurgia plástica para corrigir hipertrofia clitoriana ou vaginoplastia são necessárias. Em mulheres genéticas, o desenvolvimento das mamas ocorre com a reposição de estrógenos³¹.

4.8 Crescimento e HAC

A sobrevivência dos pacientes com HAC decorrente do início da terapia com hidrocortisona desde a década de 1950 transformou a altura adulta em importante parâmetro a ser atingido no tratamento das diferentes formas da doença. Praticamente todos os estudos que

avaliaram a estatura final desses indivíduos mostraram algum déficit em relação ao canal familiar e populacional, mesmo com o uso de doses baixas de corticóide^{9,32}. Em relação à forma não clássica, alguns estudos mostram comprometimento da altura final, enquanto outros não encontraram diferenças¹.

A redução dos níveis plasmáticos dos esteróides sexuais das supra-renais é condição necessária para que as crianças com HAC possam crescer normalmente e atingir altura final adequada. Os esteróides sexuais em excesso comprometem o crescimento e a altura final destas crianças por: promoverem avanço da idade óssea por meio da ação do estradiol sobre a placa de crescimento, o que implica em redução do tempo total de crescimento; levarem à maturação precoce do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal e, portanto, à puberdade precoce central, que também acelera a maturação óssea e reduz o tempo de crescimento. Por outro lado, a rápida diminuição dos níveis séricos destes esteróides após o início do tratamento leva à redução brusca do “feedback” negativo que os mesmos vinham exercendo sobre o hipotálamo e a hipófise e pode contribuir para a maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Os primeiros dois anos de vida e o estirão puberal, em que a velocidade de crescimento é maior, são períodos críticos para a perda definitiva do potencial de crescimento^{33,34}.

A puberdade precoce associada somente à secreção adrenocortical excessiva deve ser abordada através da adequada reposição de glicocorticóides, que irá diminuir a secreção do ACTH e dos esteróides das supra-renais. No entanto, se houve evolução para puberdade precoce central, o prognóstico de crescimento pode ser melhorado através do seu reconhecimento a tempo e do uso de análogos do LHRH, eficazes no controle da puberdade precoce central associada à HAC^{1,2,8}.

Tem-se buscado determinar a influência de diversos fatores clínicos, laboratoriais e terapêuticos sobre o crescimento e a altura final de pacientes com D21-OH, porém os resultados são controversos. Isto decorre do fato que as casuísticas apresentam diferentes tamanhos, formas de apresentação clínica, modalidades terapêuticas, assim como também diferentes padronizações para o critério de bom controle hormonal. Uma meta-análise que avaliou 18 estudos publicados nos últimos 22 anos, abrangendo um total de 561 pacientes, demonstrou que, enquanto alguns autores associam a piora no crescimento com o uso de altas doses de glicocorticóides na infância e com a forma mais grave da doença, outros não encontram tal associação³².

Estudo prospectivo duplo cego randomizado verificou diminuição significativa da velocidade de crescimento durante tratamento com 25 mg/m²/dia de hidrocortisona quando

comparada com 15 mg/m²/dia associada a 0,1 mg/dia de fludrocortisona em 26 crianças com D21-OH acompanhadas por um ano. Demonstrou também correlação positiva entre níveis de 17-OHP e velocidade de crescimento, sendo este o indicador mais sensível de corticoterapia excessiva. Não foram observadas diferenças nos níveis de IGF -1 e resposta do hormônio de crescimento à estimulação com clonidina, ambos normais; tampouco quando foi retirado o mineralocorticoide dos pacientes que não apresentavam a forma perdutora de sal ³⁵.

Há crescentes evidências de que os fatores que podem conferir alguma vantagem quanto à altura adulta são diagnóstico precoce, início precoce de terapia e adesão adequada ao tratamento médico, e que, portanto, a detecção e o tratamento por meio da triagem neonatal podem levar as melhores perspectivas de altura final ^{32,33}.

Os efeitos supressores do crescimento e anti-inflamatórios dos diferentes glicocorticóides não são colineares e, em geral, os esteróides mais potentes, com maior meia-vida biológica, têm efeito supressor do crescimento desproporcionalmente maior. A tabela 2 apresenta as diferentes potências antiinflamatória, supressora do crescimento e retentora de sal dos principais corticóides em relação ao cortisol. Doses excessivas de fludrocortisona também afetam o crescimento ¹.

Tabela 2. Potência anti-inflamatória, supressora do crescimento e retentora de sal dos diferentes corticosteróides.

Corticóide	Potência anti-inflamatória	Potência supressora do crescimento	Potência retentora de sal	Meia-vida biológica (hs)
Cortisol	1,0	1,0	1,0	8-12
Acetato de cortisona (oral)	0,8	0,8	0,8	8-12
Prednisona	4,0	5,0	0,8	12-36
Prednisolona	4,0	-	0,8	12-36
Metil-prednisolona	5,0	7,5	0,5	12-36
Dexametasona	25,0	80,0	Zero	36-72
9 α -flúorhidrocortisona	10,0	-	125,0	8-12

FONTE : MENEZES, et al. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase, 2001.

Os corticóides atuam no crescimento de várias formas:

- Supressão da secreção epifisária do hormônio de crescimento (GH);
- Redução da sensibilidade tecidual ao GH, decorrente de um processo de “down-regulation” do receptor tecidual de GH;

- Inibição da bioatividade do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF - 1);
- Diminuição da síntese de colágeno^{21,36}.

Nas crianças sob corticoterapia, a maneira mais sensível de se detectar clinicamente a redução do crescimento consiste na avaliação do score de desvio-padrão (SDP) da velocidade de crescimento, que pode ser obtido a partir dos valores referenciais do estudo populacional realizado por Tanner et al^{23,24}. A avaliação do SDP da velocidade de crescimento torna-se ainda mais informativa quando dispomos dos valores prévios à introdução da corticoterapia, os quais serão comparados aos valores obtidos durante o tratamento com o esteróide.

Eugster et al realizaram meta-análise envolvendo 18 estudos a respeito do crescimento em pacientes com D21-OH, encontrando média de SDP de altura final de $-1,37^{31}$. Em estudo retrospectivo que analisou 20 pacientes, sendo 14 meninas e 6 meninos, que já haviam atingido a altura final, houve prejuízo da altura final em 19 pacientes, nos quais o SDP da altura final foi inferior ao SDP da altura-alvo. A média da diferença entre o SDP da altura-alvo e o SDP da altura final foi 1,50. Esta diferença significou perda média de 9,36 cm na altura final, em comparação à altura-alvo. Nestes pacientes, o SDP da altura aos dois anos não diferiu significativamente do SDP da altura-alvo, sugerindo preservação do crescimento durante os dois primeiros anos de vida²⁵.

Estudando os fatores que influenciam a altura final em pacientes com as formas virilizante simples e perdedora de sal, Bachega et al não encontraram diferença significativa entre grupos com formas distintas da doença²⁵. Já o grau do controle hormonal foi um fator prognóstico da altura em sua amostra e em vários outros trabalhos. Vários autores preconizam a manutenção dos valores da 17-OHP até 10 ng/mL para a forma clássica¹¹. No entanto, muitos casos que apresentam estes níveis da 17-OHP possuem diminuição da velocidade de crescimento, o que indica supertratamento²⁵. É importante salientar que os níveis deste hormônio podem permanecer elevados na maioria dos casos nos quais os valores de andrógenos encontram-se em níveis pré-púberes.

O regime terapêutico ideal para aquisição da estatura final esperada em crianças com HAC ainda não é conhecido. É virtualmente impossível reproduzir de forma fiel a secreção pulsátil e o ritmo circadiano fisiológicos. Outros fatores que podem concorrer para um mau controle clínico e laboratorial são a adesão por parte das crianças e, especialmente, dos adolescentes ao uso de medicação crônica três ou quatro vezes ao dia, além da inadequação da manipulação farmacêutica da hidrocortisona, que foi relatada na literatura e representa também um grande problema para as crianças brasileiras. As dificuldades de adesão acabam

propiciando períodos de “escape” durante as 24hs, suficientes para estimular o ACTH e, conseqüentemente, a produção androgênica³⁴.

A literatura tem divulgado outros esquemas terapêuticos, os quais se encontram em fase de acompanhamento, com o objetivo de melhorar a adesão e/ou controle hormonal e preservar o potencial genético de crescimento. Caldato et al avaliaram os parâmetros auxológicos, hormonais e radiológicos em 23 pacientes com a forma clássica recebendo dose única matinal de fosfato de prednisolona. Os autores utilizaram como controle 21 pacientes recebendo acetato de hidrocortisona na dose de 10 a 15 mg/m²/dia três vezes ao dia. Todos receberam adicionalmente fludrocortisona 0,1 mg/dia. Os pacientes foram divididos na análise quanto ao sexo, idade e estadió puberal durante período de observação de um ano. O grupo que recebeu prednisolona apresentou menor avanço da idade óssea, assim como melhora do DP da altura em relação à idade óssea em comparação ao grupo que recebeu hidrocortisona. Na avaliação ao final de um ano de seguimento pode ser observado que a prednisolona preservou a velocidade de crescimento. Observaram ainda que os pacientes com D21-OH tratados por um ano com dose única matinal de prednisolona pareceram alcançar melhor controle clínico e hormonal do que aqueles usando três doses diárias de hidrocortisona, além de valores inferiores de todos os esteróides adrenais, permitindo inclusive a redução da dose. O esquema de reposição utilizado, com prednisolona na dose de 1,5 a 3 mg/m²/dia, sugere uma relação de bioequivalência hidrocortisona:prednisolona de 6-8:1²¹. Se estes pacientes atingirem o seu potencial genético de altura, esta droga pode oferecer uma nova modalidade terapêutica, com regime posológico mais fácil e evitando a necessidade de manipulação de drogas, uma vez que a prednisolona é disponível comercialmente e de menor custo.

Outro critério a ser analisado na HAC-D21OH é o avanço da idade óssea. A falta de bloqueio concomitante da puberdade precoce leva ao comprometimento da altura final. Quando estes pacientes são tratados com análogos do LHRH, geralmente observa-se desaceleração importante da velocidade de crescimento (<3 cm/ano). Com o objetivo de preservar a altura final, tem-se proposto a utilização de hormônio de crescimento recombinante (GHR), na dose de 0,15 UI/kg/dia, para os casos que apresentam predição de altura final menor que -1 DP em relação à altura alvo. Em estudo prospectivo não-randomizado, 14 pacientes com HAC-D21OH foram tratados com LHRH e GHR nessas doses até atingirem a altura final (3 a 6 anos). O DP da altura final foi $-0,4 \pm 0,8$ e houve ganho de 7,3 cm em média nos pacientes com este esquema terapêutico, resultado significativamente melhor em relação ao grupo de pacientes que recebeu não recebeu GHR³⁶.

Recentemente, foi proposta a associação de hidrocortisona em doses baixas ($8 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$), fludrocortisona, flutamida (inibidor da 5 α -redutase tipo 2) e testolactona (inibidor da aromatase). Os resultados do acompanhamento de 28 crianças após dois anos de tratamento foram promissores: houve normalização da velocidade crescimento apesar dos elevados níveis de andrógenos e controle do avanço da idade óssea. Os efeitos colaterais foram raros, porém é necessário aguardar os resultados da estatura final para a confirmação da eficácia deste tratamento³⁷.

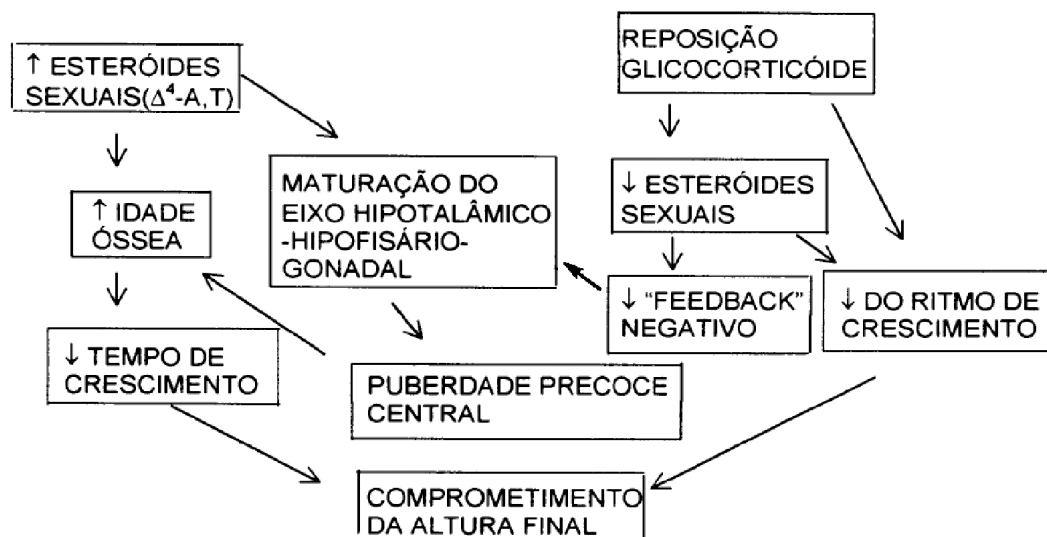


Figura 5- Diagrama com os principais fatores envolvidos no comprometimento do crescimento e da altura final das crianças portadoras de HAC -D21OH (MENEZES, et al. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase, 2001)

4.9 Densidade Mineral Óssea

Os glicocorticóides, utilizados em doses supra-fisiológicas, são responsáveis por inúmeros efeitos colaterais, tanto mais graves quanto maior a dose e o tempo de tratamento. Um desses efeitos mais importantes é o comprometimento da massa óssea.

Nos pacientes portadores de HAC, os esteróides sexuais das supra-renais frequentemente se mantêm em níveis superiores ao normal e podem compensar os efeitos dos glicocorticóides sobre o metabolismo ósteo-mineral, justificando o encontro, em alguns estudos, de densidade mineral óssea normal em crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de HAC².

Um estudo prospectivo terapêutico cruzado realizado em 15 crianças com HAC-D21OH tratadas com 15 ou 25 mg/m²/dia de hidrocortisona associada a 0,1 mg de fludrocortisona avaliou alterações na massa óssea e na composição corporal por meio de densitometria de dupla emissão com fonte de raios -X. Não foram encontradas evidências de redução da massa mineral óssea das crianças nem alterações na relação massa magra/gordura em relação à população geral; observou-se, ao contrário, um aumento da densidade óssea do segmento relacionado à coluna vertebral, que poderi a estar relacionado aos níveis elevados de androgênios observados nessas crianças, mesmo durante tratamento com glicocorticóides na dose de 15 mg/m²/dia³⁸.

4.10 Abordagem da Genitália Ambígua

A avaliação inicial da genitália ambígua inclui história com pleta, exame físico, ultrasonografia pélvica, cariótipo e dosagem da 17-OHP sérica¹⁶. Crianças que nascem com genitália ambígua necessitam de acompanhamento multi-profissional, com neonatologista, endocrinologista pediátrico, cirurgião pediátrico, assistente social e psicólogo. Cada caso deve ser analisado individualmente. Recomenda-se em geral a manutenção do sexo genético/gonadal para preservar a função reprodutiva. Uma exceção é o caso de pacientes com sexo genético feminino e genitália externa com aparência totalmente masculina, principalmente se ela já estiver sendo criada como homem. Tais crianças desenvolverão caracteres femininos na puberdade¹.

A correção cirúrgica mais comumente realizada na infância é a clitoroplastia associada à reconstrução da vagina, que pode ser feita em uma ou mais etapas. O Consenso da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica e da Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society recomenda que seja feita dos 2 aos 6 meses de idade pela facilidade da técnica e contra-indica no período entre os 12 meses e a adolescência, quando não há complicações¹⁶. Na adolescência, a paciente é instruída a usar dilatadores vaginais de acrílico e muitas vezes há necessidade de revisão cirúrgica. Em entrevistas realizadas com mulheres sexualmente ativas com HAC, aproximadamente 60% têm relações sexuais satisfatórias¹⁶.

4.11 Função Reprodutiva em pacientes com D21 -OH

A idade de início, da menarca e a progressão da puberdade são geralmente normais, exceto nas pacientes com a forma não-clássica, em que geralmente ocorre mais cedo. Em meninas tratadas de forma inadequada, a idade média de menarca é maior que a média da população geral³⁹.

As taxas de fertilidade estão inversamente relacionadas à severidade da D21 -OH, que resultam em maior ou menor comprometimento da função ovariana devido ao aumento de androgênios e progestágenos adrenais³⁹. Outros aspectos que contribuem para a diminuição da fertilidade incluem a síndrome dos ovários policísticos, fatores neuro-endócrinos, cirurgia genital, e fatores psicológicos, como atraso no desenvolvimento psicosssexual, diminuição da atividade sexual e de sentimentos maternos, reportados em alguns estudos¹⁰. As mulheres geralmente conseguem engravidar após tratamento adequado com glicocorticóides e mineralocorticóides; no entanto, uma minoria necessita de indutores da ovulação, como o citrato de clomifeno¹⁰. Com os avanços terapêuticos nos últimos anos, mais mulheres com HAC têm engravidado e dado à luz¹.

Em estudo realizado por Bacheга et al com 27 mulheres a dultas portadora de HAC, 18 referiram atividade sexual satisfatória. Em sete delas houve necessidade de ampliação do seio urogenital antes do início da atividade sexual. A ampliação foi feita por cirurgia em cinco delas e, em duas, por meio da dilatação do intróito vaginal com moldes de acrílico. Vinte e três pacientes apresentaram ciclos menstruais regulares. As quinze pacientes que desejaram ter filhos (dez com a forma clássica e cinco com forma não clássica) engravidaram e deram a luz sem intercorrências¹⁸.

Homens têm comprometimento da função gonadal menos freqüentemente que mulheres, geralmente possuem contagem de esperma normal e são capazes de gerar filhos. Raramente apresentam diminuição do volume testicular e espermatogênese deficiente resultantes da supressão do eixo hipotalâmico-gonadal pelos androgênios adrenais^{9,39}. Uma complicação da doença mais freqüente em portadores da forma perdedora de sal e pacientes com tratamento inadequado é a presença de células ectópicas adrenais nos testículos, que submetidas à estimulação crônica pelo ACTH podem se tornar hipertróficas e estão associadas a espermatogênese deficiente e, portanto, maior risco de infertilidade⁹.

4.12 Repercussões Psicossociais

Condições associadas a intersexo são complexas, requerem abordagem multi-profissional e geram repercussões no desenvolvimento psicossocial ainda não muito bem investigadas. Faltam evidências e estudos de acompanhamento a longo prazo. Um estudo transversal realizado em Londres investigou a prevalência de doenças psiquiátricas em 18 mulheres com HAC por meio de entrevistas e aplicação de questionários validados. Concluiu que elas eram bem ajustadas socialmente e não apresentavam mais distúrbios psiquiátricos ou auto-estima mais baixa que a população geral⁴⁰.

Entretanto, os estudos são bastante divergentes em relação ao tema: alguns não mostram diferenças entre indivíduos afetados e a população normal, enquanto outros revelam alterações comportamentais entre os grupos. Pais de meninas com D21 -OH freqüentemente relatam que suas filhas preferem brincar com caminhões que com bonecas e têm menos comportamento maternal. Dados da literatura referem que meninas com D21 -OH se casam menos, têm menos filhos, têm menor interesse sexual e maior incidência de homo ou bissexualismo. Especula-se que tais alterações resultem da exposição pré-natal do cérebro aos androgênios. Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, a maioria das crianças é normal¹.

4.13 Tumores

A incidência de massas adrenais em indivíduos com HAC e heterozigotos é maior que na população geral, benignas em sua grande maioria, sendo encontrados adenomas, mielolipomas e hemangiomas. Nódulos hiperplásicos que respondem a esteróides podem se apresentar tardiamente em pacientes não diagnosticados¹.

5. CONCLUSÃO

A HAC é um conjunto de doenças de herança autossômica recessiva que resultam da deficiência de uma das enzimas necessárias à síntese de cortisol pelo córtex supra-renal. A D21-OH é o subtipo mais freqüente, seguida pela D11 -OH. Os demais subtipos, incluindo a D17 -OH e a D3 -SD, são considerados muito raros.

A D21-OH é caracterizada por diminuição da síntese de glicocorticóides e, freqüentemente, de mineralocorticóides, hiperandrogenismo de origem adrenal e comprometimento da função medular adrenal. A redução da atividade da 21 -OH com decorrente diminuição da síntese de cortisol resulta em estimulação crônica do córtex adrenal pelo ACTH e superprodução dos precursores do cortisol. Estes precursores são desviados para a biossíntese dos andrógenos, que não necessita da atividade da 21 -OH, causando os sinais de virilização característicos em indivíduos com esta deficiência enzimática. A grande variedade de fenótipos em pacientes com HAC está associada a múltiplas mutações gênicas.

O diagnóstico da HAC é baseado na combinação de sinais e sintomas clínicos e aumento dos esteróides resultantes de cada tipo de deficiência enzimática. Atualmente realizado em centros de referência, o diagnóstico molecular por meio de estudo genético permite a identificação das mutações responsáveis pelos déficits enzimáticos e o diagnóstico de certeza do tipo de HAC. São consolidadas as seguintes aplicações do estudo molecular: aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal das gestações de risco para a forma clássica da D21-OH, diferenciação entre heterozigose da HAC -NC e em parceiros de pacientes com as diferentes formas clínicas para se determinar a probabilidade de terem filhos afetados com a forma clássica.

O tratamento da HAC consiste na administração de glicocorticóide, que atua reduzindo a produção excessiva de ACTH e o hiperandrogenismo, associado a um retentor de sal nos casos perdedores de sal. Os objetivos primários do tratamento incluem a promoção de crescimento normal com desenvolvimento adequado da puberdade, permitindo aos pacientes atingir altura final compatível com seu potencial genético. A dose do glicocorticóide deve ser suficiente para suprimir a hiperprodução androgênica sem produzir efeitos devidos a hipercortisolismo, como retardo do crescimento e atraso da idade óssea. O tratamento dessas crianças continua sendo um desafio, pois um balanço adequado entre estes dois extremos é difícil de ser atingido, ocorrendo freqüentemente períodos de hiperandrogenismo decorrente de tratamento inadequado, hipercortisolismo iatrogênico ou ambos, o que costuma levar à

baixa estatura na vida adulta. Mesmo assim, a expectativa de se atingir uma altura final satisfatória na idade adulta já é uma realidade para a maioria dos pacientes. Mais do que tentar desenvolver novas terapêuticas devemos nos concentrar em diagnosticar precocemente e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento conservador. Ademais, qualquer tentativa de analisar o impacto de variáveis de tratamento no resultado final da D21-OH deve levar em consideração a heterogeneidade das alterações genéticas moleculares, que se traduzem em apresentações clínicas as mais diversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHITE, PC.; SPEISER, PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev.* [S.l.], v. 21, 2000. p. 245-291.
2. MENEZES FILHO, H.C, et al. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 45, n.6, 2001. p. 520-532.
3. ELIAS, L.L.K.; CASTRO, M. Diagnóstico da forma não clássica da deficiência de 21 -hidroxilase: redefinição de critérios após estudos moleculares? *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.47, n.5, 2003. p. 511-513.
4. TONETTO-FERNANDES, V. et. al. Desenvolvimento de um radioimunoensaio para 21 -deoxicortisol sérico e sua potencial aplicação no diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.47, n.2, 2003. p. 171-176.
5. SANTOS, M.C.; KATER, C.E. Estudo de frequência da hiperplasia adrenal congênita em centros de referência médica do Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.42, n.5, 1998. p. 385-394.
6. MELLO, M.P. et. al. Deficiência da 11beta-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.48, n.5, 2004. p. 713-723.
7. _____. et. al. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 46, n.4, 2002. p. 457-477.
8. FOREST, M.G. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod. Update* [S.l.], v.10, n.6, 2004. p. 469-485.
9. CABRERA, M.S.; VOGIATZI, M.G ; NEW, M.I. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin,Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v.86, n.7, 2001. p. 3070-3078.
- 10.CHARMANDARI, E. ; BROOK, C.G. ; HINDSMARSH, P. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur. J. Endocrinol.*, Oslo, v.151, n.3, 2004. p. U77-82.
11. BACHEGA, Tass. et. al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. *Arq.Bras.Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 48, n.5. 2004. p. 697-704.
12. CORREA, F.A.; BACHEGA, Tass. Avaliação dos critérios diagnósticos hormonais da forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase através do estudo molecular do gene CYP21A2. *Arq. Bras Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.47, n.5, 2003. p. 622-631.
13. NOBREGA, L.H.C, et al. Hiperplasia adrenal congênita: dosagem da 17 -hipoxiprogesterona basal para seleção e casos para realização do teste de estímulo com ACTH sintético. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.26, n.4, 2004. p. 295-298.

14. TABOADA, G.F. et al. Sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos níveis basais da 17-hidroxiprogesterona no diagnóstico da forma não-clássica da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 47, n.5, 2003. p. 552-557.
15. CARDOSO, C.B.M.A. et al. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita : experiência do estado do Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.49, n.1, 2005. p.112-9.
16. JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP. Consensus statement on 21 - hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Journal Clin.Endocrinol. Metab.*, [S.1], v. 87, 2000. p.4048-53.
17. VAN DER KAMP, H.J. et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J.Clin. Metab.*, Baltimore, v.90, n.7, 2005. p. 3904-3907.
18. BACHEGA, Tass. et al. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.45, n.1, 2001. p. 64-71.
19. MERKE, D. P. et al. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin.Endocrinol. Metab, Oslo*, v.86, n.1, 2001. p. 441-5.
20. CHARMANDARI, E. et al. Congenital adrenal hyperplasia : management du ring critical illness. *Arch. Dis. Child* [S.1]. v.85, n.1, 2001. p. 26-28.
21. CALDATO, M.C.F.; FERNANDES, V.T.; KATER, C.E. Avaliação clínica por um ano de terapia com prednisolona em dose única matinal para a deficiência de 21-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.48, n.5. 2004. p.705-712.
22. GRÖSCHL, M.; RAUH, M; DÖRR, H.G. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, Oslo, v. 87, n.3, 2002. p. 1200-1204.
23. TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity : british children, 1965. *Arch. Dis. Child.*, [S.1], v. 41, 1966. p. 613-635. Part. 2.
24. _____. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity : british children, 1965. *Arch. Dis. Child.* [S.1], v. 41, 1966. p 454-471. Part. 1.
25. BACHEGA, Tass. Fatores que podem prever a estatura final na deficiência da 21-hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.49, n.6, 2005. p. 867-869.
26. LAJIC, S. et. al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Oslo, v.83, n.11, 1998. p. 3872-3880.

27. TOSATTI JUNIOR, R.; SOUZA, H.S.; TOSATTI, A. Hiperplasia supra-renal congênita por deficiência de 11- β -hidroxilase. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo. v. 85, n.6, 2005. p. 421-4.
28. CASTRO, M.; ELIAS, L.L. Causas raras de pseudo-hermafroditismo feminino : quando suspeitar?. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo. v.49, n.1, 2005. p. 126-37.
29. LUTFALLAH, C. et. al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Oslo, v.87, 2002. p. 2611-2622.
30. MERMEJO, L.M. et. al. Refining hormonal diagnosis of type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Oslo, v. 90, n.3, 2005. p.1287-1293.
31. SILVA, E. A. et al. Hiperplasia adrenal congênita: deficiência de 17 α -hidroxilase. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo. 2000; v. 44, n.2. p. 175-177.
32. EUGSTER, E. A. et.al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency : a meta-analysis. *Jornal de Pediatria.*, Rio de Janeiro, v.138, n.1, 2001. p. 26-33.
33. LEMOS-MARINI, S.H.V. et al. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v.49, n.6, 2005. p. 902-907.
34. SILVA, I.N. et al. Ritmo de crescimento de crianças com hiperplasia congênita da supra-renal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* São Paulo, v. 49, n.1, 2005. p. 120-125.
35. _____. et. al. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child.*, [S. 1], v.77, n.3, 1997. p. 214-218.
36. LIN-SU K. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Oslo, v. 90, n. 6, 2005. p. 3318-3325.
37. MERKE, D.P. et. al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Oslo, v. 85, n.3, 2000. p.114-120.
38. SILVA, I.N.; KATER, C.E., CUNHA, C.F. Análise da massa óssea em crianças com hiperplasia adrenal congênita em uso de glicocorticóides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 41, n.1, 1997. p. 24-30.
39. OTTEN, B.J. et. al. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine development*, [S.1], v.8, 2005. p. 54-66.
40. MORGAN, J.F. et. al. Long term psychological outcome for women with congenital adrenal hyperplasia: cross sectional survey. *BMJ*, London, v. 12, 2005. p. 340-341.