

Forma Não Clássica da Deficiência da 21-Hidroxilase

Tânia Sanchez Bachega

A hiperplasia adrenal congênita é um grupo de doenças genéticas, na sua maioria com herança autossômica recessiva, que compromete a atividade de uma das enzimas envolvidas na síntese do cortisol. A mais comum é a deficiência da 21-hidroxilase, a qual decorre da presença de mutações do gene *CYP21A2*. A enzima 21-hidroxilase converte a 17-hidroxiprogesterona (17OHP) em 11-desoxicortisol e a progesterona em 11-desoxicorticosterona. A sua deficiência causa redução da produção de cortisol, aumento compensatório do ACTH, acúmulo dos precursores imediatamente anteriores à ação desta enzima e um consequente desvio para a produção de andrógenos.

As manifestações clínicas da deficiência da 21-hidroxilase dependem do grau de atividade residual enzimática, que gera um espectro de fenótipos classificados em 2 grupos: formas clássica (virilizante simples e perdedora de sal) e não clássica (sintomática e assintomática).

A forma clássica caracteriza-se por virilização pré-natal da genitália externa em fetos femininos e virilização pós natal em ambos os sexos, com ou sem a perda de sal. Estes pacientes são portadores de mutações que praticamente abolem a atividade enzimática, em homozigose ou heterozigose composta. Dados de triagem neonatal indicam incidência elevada em nossa população, variando de 1:10.000 a 1:18.000 nascidos-vivos.

A forma não clássica (NC-21OH) ocorre por uma deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase, os pacientes também homozigotos ou heterozigotos compostos, carregam pelo um alelo com mutação que confere atividade enzimática residual maior do que 20%. Consequentemente as manifestações hiperandrogênicas são mais tardias, podendo iniciar na infância, adolescência ou na vida adulta.

Na infância, a forma NC-21OH caracteriza-se por pubarca precoce e avanço da maturação óssea, podendo resultar em comprometimento da estatura final, dados da literatura indicam perda de aproximadamente 5 a 6 cms na ausência de terapia. Na adolescência ou na vida adulta, o quadro caracteriza-se por amenorréia primária ou secundária, irregularidade menstrual, hirsutismo, acne e até mesmo infertilidade isolada,

XIII Curso de Atualização em **endocrinologia** 2018

Neuroendocrinologia
Hiperaldosteronismo
Clínica Médica
Diagnóstico
Metabologia
Crescimento
Tireóide
Puberdade
Tratamento

na Prática Ambulatorial

semelhante ao observado na síndrome de ovários policísticos, um importante diagnóstico diferencial desta patologia. A forma NC-21OH críptica apresenta o mesmo perfil hormonal da forma sintomática, porém sem as manifestações clínicas, estes pacientes são geralmente diagnosticados na investigação dos familiares de um parente afetado.

Observa-se na forma NC-21OH uma grande variabilidade interindividual na idade de início e na intensidade dos sintomas, até mesmo entre indivíduos portadores de genótipos similares, não sendo conhecidos os mecanismos envolvidos na variabilidade clínica.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela dosagem do precursor ao defeito enzimático, pela dosagem da 17OH-progesterona (17OHP) sérica. Deve ser dosada no soro, pela manhã e em conjunto com o cortisol, na fase folicular do ciclo menstrual, ou a qualquer momento nos homens ou nas mulheres em amenorreia.

A forma não clássica deve ser pesquisada em todas as mulheres com manifestações hiperandrogênicas e/ou infertilidade isolada e também nas crianças com pubarca precoce. Nestes casos, valores basais de 17OHP menores do que 2 ng/mL excluem o seu diagnóstico. Valores basais maiores do que 5 ng/mL, em geral, confirmam a doença e valores intermediários entre 2 e 5 ng/mL necessitam da realização do teste de estímulo com ACTH sintético, considerado teste padrão ouro para este diagnóstico. O teste é feito por meio da infusão endovenosa de 250 mcg de ACTH sintético, realizando-se dosagens de 17OHP e cortisol basais e após 60 minutos da infusão. Em nosso serviço, utilizamos os seguintes valores estimulados da 17OHP: menores do que 10 ng/mL excluem a forma NC-21OH e os maiores do que 14 ng/mL confirmam. Na presença de valores estimulados entre 10 e 14 ng/mL é aconselhável o estudo genético para diferenciação diagnóstica entre forma NC-21OH e heterozigose.

Tratamento

O tratamento da forma NC-21OH apresenta características peculiares de acordo com o período do desenvolvimento, a Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda que todos os pacientes sintomáticos devem ser tratados com corticoides. O glicocorticoide de escolha para pacientes em fase de crescimento é o acetato de hidrocortisona. Por ter

XIII Curso de Atualização em

Neuroendocrinologia
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica

Diagnóstico
Metabologia
Crescimento
Tireóide
Puberdade

Tratamento

endocrinologia

na Prática Ambulatorial

2018

meia vida curta minimiza a supressão do crescimento e demais efeitos deletérios dos glicocorticoides mais potentes, como a dexametasona e prednisona na fase de desenvolvimento. Deve-se calcular a dose total diária e dividir em 3 tomadas ao longo do dia, para a forma NC-21OH utilizamos em média 6-10 mg/m².

No seguimento clínico, a dose do glicocorticoide deve ser ajustada trimestralmente considerando-se aspectos clínicos e exames laboratoriais. A ausência de sinais de Cushing ou de avanço de idade óssea são critérios que indicam bom controle, bem como velocidade de crescimento entre os percentis 25-90 e desenvolvimento normal da puberdade. A eficácia do tratamento também é avaliada através das dosagens de androstenediona e testosterona, coletados pela manhã, antes da ingestão do glicocorticoide, cujas dosagens devem estar dentro dos valores de referência para sexo e idade. Em crianças pré-púberes, mantemos os valores da testosterona <14 ng/dL e da androstenediona <1 ng/mL, quando dosados por espectrometria de massa. Vale a pena ressaltar que a tentativa de normalização dos valores séricos da 17OHP pode implicar em doses excessivas de corticoide, com perda do potencial de estatura final.

Em mulheres adultas com forma não clássica não há consenso na literatura sobre qual terapia deva ser instituída após o término do crescimento, alguns centros continuam o uso de glicocorticoide, outros instituem tratamento específico para as manifestações, como pílulas anticoncepcionais para regularizar o ciclo menstrual e tratar manifestações hiperandrogênicas leves e a adição de espironolactona ou ciproterona para hirsutismo moderado ou intenso.

Em nosso serviço, utilizamos para as mulheres adultas glicocorticoide de longa ação para facilitar a aderência, observamos que o uso de dexametasona na dose de 0,15 a 0,375 mg/dia (em elixir ou comprimidos) normaliza o ciclo menstrual em 70% das mulheres. Entretanto, em mulheres com a forma não clássica que desejam engravidar o tratamento com glicocorticoide é imperativo, visto que há chance maior de abortamento sem tratamento bem como taxa maior de infertilidade. Nestes casos pode ser usada a prednisolona (3-6 mg/dia), medicação segura para o feto, pois não ultrapassa a barreira placentária, e deve ser mantida durante toda a gestação.

O seguimento das pacientes adultas é realizado semestralmente com exame físico e laboratorial, perfil glicêmico, lipídico e hormonal. O ajuste da dose de glicocorticoide deve

XIII Curso de Atualização em

Neuroendocrinologia
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica

Diagnóstico
Metabologia
Crescimento
Tireóide
Puberdade

Tratamento

endocrinologia

na Prática Ambulatorial

2018

ser feito pela dosagem de androstenediona e testosterona, que devem estar de acordo com a referência para sexo e idade na fase folicular do ciclo menstrual. Os pacientes de sexo masculino, que completaram o crescimento, não necessitam de tratamento, uma vez que inclusive apresentam fertilidade normal. Até o momento, também não há evidências de que estes pacientes possuam risco elevado para o desenvolvimento de tumor de resto adrenal em testículo.

Referência

White PC, Bachega TA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. Semin Reprod Med. 2012 Oct;30(5):400-9