

**Défice de 21 $\alpha$ -hidroxilase: Hiperplasia congénita da supra-renal, forma não clássica – caso clínico.**

**Autores:** Clara Gomes<sup>1</sup>, Elisabete Santos<sup>2</sup>, Gabriela Laranjo<sup>2</sup>, Alzira Ferrão<sup>3</sup>

**Categoria profissional:** <sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE; <sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE; <sup>3</sup> Chefe de Serviço do Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE.

**Filiação institucional:** <sup>1,2,3</sup> Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE.

**Local de realização do trabalho:** Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE.

**Contacto do primeiro autor:** Clara Joana Ferreira Dinis Gomes, Centro Hospitalar Tondela – Viseu, Avenida Rei D. Duarte, 3504-509 Viseu, Telem: 967836173, e-mail: claragomes.ped@gmail.com

## Resumo

**Introdução:** A hiperplasia congénita da supra-renal, forma não-clássica, é a doença genética de carácter hereditário autossómico recessivo mais comum. A mutação no gene *CYP21* com défice parcial da enzima 21 $\alpha$ -hidroxilase está na origem desta doença. Existe um elevado polimorfismo clínico em ambos os sexos, que reflecte o grau do défice enzimático. Caracteriza-se por sinais e sintomas de hiperandrogenismo leve a moderado, no final da infância ou período peri-pubertário.

**Descrição do caso:** Adolescente de 13 anos de idade, sexo feminino, enviada à Consulta de Adolescência por hirsutismo, acne e irregularidades menstruais. Previamente saudável, sem antecedentes perinatais, ou outros, dignos de registo. História familiar de infertilidade nas primas e tias paternas. Ao exame objectivo apresentava lesões de acne na face, dorso e tórax, aumento da massa muscular e do pêlo corporal, de aspecto escuro e espesso, ambos com padrão de distribuição andrógeno. Índice de Ferriman-Gallwey de 21. Estadio pubertário de Tanner M3, P5. Clitoromegalia evidente. A avaliação analítica revelou níveis séricos elevados de testosterona total e de 17-hidroxiprogesterona.

Pelo quadro clínico e alterações analíticas, a adolescente foi referenciada para consulta de Endocrinologia Pediátrica, tendo-se confirmado geneticamente o diagnóstico de hiperplasia congénita da supra-renal, forma não-clássica.

**Conclusão:** Este caso clínico ilustra um bom exemplo de uma doença genética, muitas vezes subdiagnosticada e desvalorizada, que poderá ter um nefasto impacto psicológico nas adolescentes, causando elevado grau de angústia e disfunção social, sobretudo se associada a irregularidades menstruais e subfertilidade. Uma coordenação multidisciplinar atempada poderá evitar complicações tardias, inclusive na descendência.

**Palavras-chave:** hiperplasia, congénita, supra-renal, 21 $\alpha$ -hidroxilase.

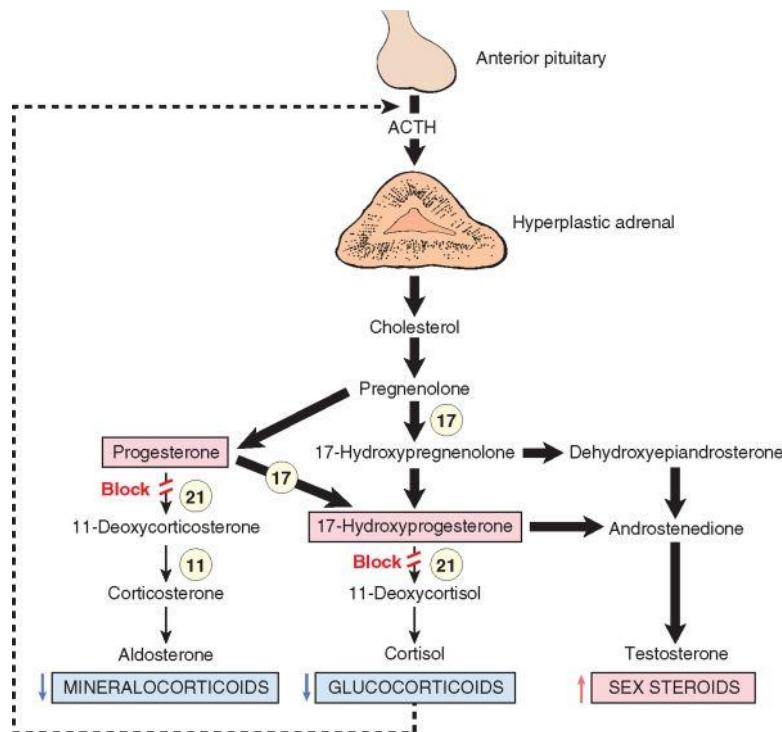
## **Introdução**

A hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) é um erro congénito do metabolismo das hormonas esteróides, com transmissão genética de carácter hereditário autossómico recessivo. Concentrações reduzidas de cortisol plasmático provocam, por um sistema de *feedback* negativo, um aumento da secreção da corticotrofina, ou hormona adrenocorticotrófica (ACTH), com hiperestimulação e hiperplasia funcional das glândulas supra-renais.<sup>1,2</sup>

## **Défice da enzima 21 $\alpha$ -hidroxilase**

É a forma mais comum de HCSR, correspondendo a 90-95% dos casos. Devido ao défice da enzima 21 $\alpha$ -hidroxilase (21 $\alpha$ -OH) ocorre diminuição da produção de 11-deoxicorticosterona a partir de progesterona, e da produção de 11-deoxi-cortisol a partir da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). (Figura 1) Com a alteração do processo de hidroxilação por bloqueio parcial ou total da actividade enzimática, há produção de quantidades normais ou diminuídas de cortisol e aldosterona, e aumentadas de androgénios [desidroepiandrosterona (DHEA) e desidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S)] e de substâncias intermédias, como 17-OHP.<sup>1,3,4,5</sup>

Existe uma variação da frequência do défice de 21 $\alpha$ -hidroxilase com a etnicidade, sendo esta maior num tipo de população, os judeus Askenasi, nos quais um em cada 27 indivíduos tem a doença.<sup>1,6,7</sup>



**Figura 1.** Metabolismo das hormonas esteróides.

### Hiperplasia congénita da supra-renal, forma não-clássica, início tardio (HCSRNC)

O défice da enzima  $21\alpha$ -hidroxilase, tipo não-clássica, representa o bloqueio parcial da  $21$ -hidroxilação, com hiperandrogenémia mais leve e de início tardio. Resulta da perda parcial da função enzimática, devido a mutações que afectam os dois alelos que codificam a enzima  $21\alpha$ -OH. Os portadores heterozigóticos de mutações da enzima  $21\alpha$ -OH têm níveis normais de 17-OHP basais, pouco elevados após estímulo com ACTH e ausência de alterações nos valores dos androgénios circulantes. Alguns doentes portadores de defeito genético leve, em ambos os alelos, apresentam discretos aumentos nas concentrações circulantes de 17-OHP, mas não têm manifestações clínicas (forma assintomática ou criptogénica).<sup>1,3,8</sup>

### Características clínicas e laboratoriais do défice da enzima $21\alpha$ -OH

Na HCSR, existem marcadas manifestações clínicas de hiperandrogenémia, que progridem após o nascimento, existindo variações do fenótipo com o grau de défice enzimático.<sup>1,3,8</sup>

Existem dois tipos principais de HCSR: a) HCSR forma clássica, presente desde o nascimento, com sinais e sintomas de virilização e ambiguidade genital no sexo feminino; quando ocorre bloqueio parcial ou total da actividade enzimática, com produção insuficiente de glicocorticóides e mineralcorticóides, e produção excessiva de androgénios; b) HCSR forma não-clássica, cujas manifestações clínicas podem surgir no período peri-pubertário e que incluem: puberdade precoce, acne, hirsutismo, clitoromegalia e perturbações menstruais. É a forma menos grave da doença, na qual ocorre apenas o bloqueio parcial da actividade enzimática.<sup>8,9,10</sup>

Durante a infância, existe maior desenvolvimento das características somáticas em relação às esperadas para o género e a idade cronológica, com hipertrofia da massa muscular, crescimento acelerado, estatura elevada e sinais progressivos de virilização, podendo mesmo verificar-se o aparecimento de pelos sexuais, espessos e escuros, por volta dos 2 anos de idade. Contudo, ocorre encerramento epifisário precoce (por volta dos 10 a 12 anos de idade), por acção dos androgénios nas cartilagens de crescimento, resultando em estatura baixa na idade adulta. Devido à acção dos androgénios circulantes, o fenótipo é francamente masculino.<sup>1,11,12</sup>

Nesta situação pode estar comprometido o normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. A hiperandrogenémia pode interferir na acção do estradiol e no pico da hormona luteinizante (LH), causando amenorreia ou outras alterações menstruais.<sup>1</sup> A maturação esquelética precoce e o desenvolvimento acentuado das características somáticas, estão associados à activação dos neurónios hipotalâmicos, ocorrendo puberdade precoce para a idade cronológica, mas apropriada para a idade óssea.<sup>1,13</sup>

A idade óssea é geralmente superior à idade cronológica em 2 *desvio-padrão*.<sup>1,14</sup>

Existe o risco de transmissão hereditária da doença. Descendentes de mulheres com HCSRNC têm 2,5% de probabilidade de ter HCSR, forma clássica, e 14,8% de ter HCSRNC.<sup>3,15</sup>

### **Diagnóstico do défice da enzima 21-OH**

O diagnóstico é realizado por determinação laboratorial dos níveis basais de um substrato para a ação da enzima 21 $\alpha$ -hidroxilase, a hormona 17-OHP. Nas formas mais leves da doença poderá ser necessário a determinação dos valores de 17-OHP basais e após estimulação com ACTH.<sup>3</sup>

O nível de 17-OHP acima de 500 ng/dl (15nmol/L) estabelece o diagnóstico, enquanto um nível inferior a 200ng/dl (6nmol/L) na fase folicular basal, ou um nível inferior a 82 ng/dl (2,5 nmol/L) em crianças, praticamente exclui a doença. É necessário determinar o valor de 17-OHP após estimulação com ACTH se níveis entre 200 a 500 ng/dl (6 a 15 nmol/L).<sup>16</sup>

No teste de estimulação, com administração endovenosa de 0,25 mg de ACTH, valores de 17-OHP superiores a 1000ng/dl (30nmol/L), após uma hora da administração, confirmam o diagnóstico da doença. Este teste está indicado sobretudo quando os valores de 17-OHP basais não permitem o diagnóstico diferencial, como acontece frequentemente nas formas não-clássicas do défice enzimático ou na suspeita de neoplasia da supra-renal.<sup>3</sup>

A avaliação imiológica (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), permitem determinar o volume das glândulas supra-renais, estando estas geralmente, e bilateralmente, aumentadas na hiperplasia congénita. O aumento unilateral pode sugerir neoplasia da supra-renal.<sup>10,17</sup>

Actualmente já é possível a realização do diagnóstico pré-natal da doença, prevenir a virilização dos fetos do género feminino comprometidos, devido ao reconhecimento da

relação entre o sistema antigénio leucocitário humano (HLA) e a doença. É realizado o estudo do gene CYP21A em células das vilosidades coriónicas ou do líquido amniótico.<sup>1,3,18</sup>

## Tratamento da HCSR

O sucesso terapêutico é elevado se iniciado atempadamente. Só assim é possível estabelecer uma diferenciação fenotípica feminina adequada, assegurar o normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, e até possibilitar a gravidez, apesar de o índice de aborto espontâneo ser maior do que na ausência de doença.<sup>19</sup>

O tratamento da HCSR, forma clássica, tem como objectivos reduzir a secreção excessiva de corticotrofina (ACTH) e repor os níveis das hormonas glicocorticóides e mineralcorticóides. A hidrocortisona (12 a 15 mg/m<sup>2</sup>/dia, via oral) é geralmente usada em crianças para reposição de glicocorticóides. Glicocorticóides de longa acção, como a prednisona (5 a 7,5 mg/dia, 2id) e a dexametasona (0,25 a 0,75 mg, ao deitar), podem ser utilizadas após o encerramento epifisário. Nas crianças o seu uso deve ser evitado devido ao risco de suprimirem o crescimento.<sup>7,8</sup>

A monitorização do tratamento faz-se pela determinação dos androgénios séricos, avaliação do quadro clínico, velocidade de crescimento e idade óssea. Em doses fisiológicas, a hidrocortisona previne a insuficiência supra-renal mas não suprime a ACTH ou a produção de androgénios. Doses mais elevadas de hidrocortisona são necessárias para suprimir adequadamente os androgénios. O controlo clínico da HCSR, forma clássica, exige um equilíbrio difícil entre duas situações indesejadas, hiperandrogenismo e hipercortisolismo. Os sinais de hipercortisolismo são característicos do Síndrome de Cushing iatrogénico: obesidade, baixa estatura, osteoporose, intolerância à glicose e dislipidémia. Os sinais e sintomas de hiperandrogenismo incluem: virilização das doentes do sexo feminino, virilização

precoce dos doentes do sexo masculino, puberdade precoce e baixa estatura, na idade adulta, em ambos os sexos.<sup>3,20</sup>

No défice de mineralcorticóides usa-se fludrocortisona (0,05 a 0,2mg/dia). A dose utilizada é relativamente independente do tamanho corporal, desde a infância até à adolescência, e o controlo é feito pela determinação da actividade da renina plasmática.<sup>10,20</sup>

O tratamento da HCSR forma não clássica é feito através de glicocorticóides, contraceptivos orais (CO) e antiandrogénios, combinados ou isoladamente. Os mineralcorticóides nunca são necessários e a necessidade de glicocorticóides não é generalizada, estando a sua utilização dependente da clínica existente. Os CO e os antiandrogénios melhoram o quadro de hirsutismo. Os contraceptivos orais previnem que os ovários se tornem poliquísticos, escleróticos e produtores de androgénios. Quando a fertilidade é desejada, o tratamento com glicocorticóides é geralmente necessária, após descontinuação dos antiandrogénios e contraceptivos orais. A associação com a hormona de crescimento, ou somatotrofina (GH), ou com o análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (LHRH), sobretudo antes dos 12 anos de idade, poderá ajudar a que a criança atinja a estatura final alvo, calculada a partir da estatura dos seus progenitores.<sup>1,22,23</sup>

O uso precoce de corticóides nas primeiras semanas de vida intra-uterina impede a virilização em cerca de um terço dos fetos do género feminino. A dexametasona é a opção preferida pela sua resistência à degradação placentária.<sup>1,3</sup>

Os doentes do sexo masculino com HCSRNC geralmente não necessitam de tratamento. Ocasionalmente apresentam-se num fase pubertária e idade óssea ligeiramente avançadas. Estes doentes podem beneficiar de glicocorticóides durante a infância para prevenir a fusão epifisária precoce. Os glicocorticóides podem estar indicados no homem

adulto, ainda que raramente, para suprimir o desenvolvimento de tumores testiculares a partir de remanescentes das supra-renais.<sup>10,24</sup>

### **Descrição do caso**

Adolescente de 13 anos de idade, sexo feminino, que foi enviada pelo médico de família assistente à Consulta de Adolescência hospitalar por hirsutismo, acne e irregularidades menstruais. Da história da doença actual salienta-se sobretudo a história ginecológica pubertária, com pubarca aos 9 anos de idade (sempre apresentou elevada pilosidade, com agravamento progressivo nos últimos dois anos), telarca aos 10 anos de idade, menarca aos 11 anos e 7 meses (nova hemorragia após onze e vinte meses, desde então amenorreica). Apresentava manifestações de acne desde os 10 anos de idade. A jovem era previamente saudável, sem antecedentes perinatais, ou outros, dignos de registo. A salientar uma história familiar de infertilidade nas primas e tias paternas.

Na avaliação somatométrica, da consulta: peso de 65,5 Kg (percentil 90-97), estatura de 172 cm (percentil 97) e índice de massa corporal (IMC) de 22,1 (percentil 75-85). Estatura alvo-familiar de 159,5 cm.

No exame objectivo apresentava lesões de acne na face, dorso e tórax, tronco desenvolvido com aumento da massa muscular e do pêlo corporal, de aspecto escuro e espesso, ambos com padrão de distribuição andrógeno. (Figuras 2) Índice de Ferriman-Gallwey de 21. Estadio pubertário de Tanner M3, P5. Clitoromegalia evidente. (Figura 3)



**Figura 2.** Pêlo corporal, escuro e espesso (depilado dias antes).



**Figura 3.** Clitoromegalia.

Colocaram-se as hipóteses de diagnóstico de síndrome do ovário poliquístico, hirsutismo idiopático, HCSRNC por défice da enzima 21 $\alpha$ -hidroxilase, hipotiroidismo e hiperprolactinémia.

No estudo analítico, foi solicitada a dosagem de 17-OHP com valor superior a 60 nmol/L (normal = fase folicular de 0,9 a 3,03 nmol/L, fase lútea de 0,6 a 8,8 nmol/L) e

testosterona total de 93,52 ng/dl (normal = 14 a 76 ng/dl). Os níveis de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina sérica, hormona estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina livre (T4 L) eram normais. Ecografias ginecológica e da tireoide, sem alterações.

Dadas as alterações ao exame objectivo e os resultados laboratoriais, conclui-se que a hipótese de diagnóstico mais provável era a HCSRNC, pelo que a adolescente foi referenciada a um centro de Endocrinologia Pediátrica, onde foi realizado o estudo molecular do gene CYP21, tendo-se confirmado geneticamente o diagnóstico de HCSRNC. Iniciou tratamento com contraceptivo oral e posteriormente introduziu-se hidrocortisona, com boa resposta clínica e melhoria dos níveis de 17-OHP.

## **Conclusão**

O caso clínico apresentado ilustra um bom exemplo de uma doença genética, muitas vezes subdiagnosticada e desvalorizada.

O diagnóstico e tratamento precoces vão controlar o excesso de androgénios sem alterar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, a fertilidade e a estatura final.

Tendo em conta que é uma doença que poderá ter um nefasto impacto psicológico nas adolescentes, causando elevado grau de angústia e disfunção social, sobretudo se associada a irregularidades menstruais e subfertilidade, é importante que a HCSRNC faça parte do diagnóstico diferencial das doenças com manifestações clínicas de hiperandrogenismo, permitindo o estabelecimento de um tratamento adequado.

Uma coordenação multidisciplinar atempada poderá evitar complicações tardias, inclusive na descendência.

## Referências

- 1.** New M. Extensive Clinical Experience – Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4205-4214;
- 2.** New M, Wilson R. Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralcorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:12790-12797;
- 3.** Forest M. recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update.* 2004; Vol.10, No.6: 460-485;
- 4.** Hughes I. Management of congenital adrenal supra-hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 1399-404;
- 5.** New M. Basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem.* 1987; 27:1-7;
- 6.** Speiser P, Dupont B. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999; 37: 630-667;
- 7.** White P, Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21:245;
- 8.** John B, Levine L, Pollack M. Late-Onset Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Variant of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 55: 817-827;
- 9.** New M. 21-Hydroxilase deficiency congenital hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994; 48: 15-22;
- 10.** Merke D, Deborah P. Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Ann Intern Med.* 2002; 320-334;
- 11.** Meyer F, Dolezal C, Baker S, *et al.* Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav.* 2006; 35:667;

- 12.** New M, Speiser P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1898; 12: 91-95;
- 13.** Charmandaril E, Brook C, Hindmarsh P. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 151: U77-U82;
- 14.** Cameron F, Tebbutt N, Montaldo J, *et al.* Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1996; 74:406;
- 15.** Moran C, Azziz R. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3451-6;
- 16.** Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, *et al.* Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:659;
- 17.** Sivit C, Hung W, Taylor G, Catena, *et al.* Sonography in neonatal congenital adrenal hyperplasia. *AJR.* 1991; 156: 141-3;
- 18.** Lee H, Kuo J, Chao H, *et al.* Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:597; Chrousos G, Loriaux D, Mann D. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann Intern Med.* 1982; 96:143;
- 19.** Bidet M, Chantelot C, *et al.* Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3): 1182-1190;
- 20.** Horrocks P, London D. Effects of long term dexamethasone treatment in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987; 27:635;
- 21.** Merke D, Kabbani M. Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment. *Pediatr Drugs.* 2001; 3(8): 599-611;

- 22.** Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, *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.* 2005; 90: 3318-3325;
- 23.** Cunnah D, Perry L. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 30:141;
- 24.** Van J, Gunther D, Ritzen E, *et al.* The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3180-90.