

HIPERPLASIA DA SUPRA-RENAL CONGÊNITA: REPERCUSSÕES FETAIS, NEONATAIS, PUBERAIS E NA VIDA ADULTA

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: FETAL, NEONATAL, PUBERTAL AND ADULT REPERCUSSIONS

CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA¹, MOHAMED KASSEM SAIDAH², TÁRIK KASSEM SAIDAH³, PATRÍCIA GONÇALVES EVANGELISTA⁴, WALDEMAR NAVES DO AMARAL⁵

RESUMO

O objetivo deste estudo é através de uma revisão analisar as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento em cada fase da vida da Hiperplasia da Suprarrenal Congênita. Trata-se de uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de qualquer das enzimas relacionada a síntese de cortisol. Mais de 90% dos casos de (HCSR) ocorrem devido à deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OH) por mutações no Gene CYP21, levando à diminuição na concentração sérica de cortisol e aldosterona e aumento de 17-OH progesterona (17-OHP) e andrógenos. A HSRC por deficiência da 21-OH pode apresentar duas formas clínicas: 1- clássica: subdividida em perdedora de sal e virilizante simples, 2- não clássica. A partir da suspeita clínica, o diagnóstico da forma clássica é obtido pelas concentrações séricas basais elevadas de 17-OHP e androstenediona e nas formas perdedoras de sal, há hiponatremia, hipercalemia e atividade de renina plasmática aumentada.

DESCRITORES: HIPERPLASIA DA SUPRARRENAL CONGÊNITA; DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE; SÍNDROME ADRENOGENITAL; BIOSÍNTESE DE ESTERÓIDES; VIRILISMO; DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL.

ABSTRACT

The purpose of this study is to review the clinical manifestations, diagnosis and treatment in each phase of life of Congenital Adrenal Hyperplasia. It is a familial, autosomal recessive disease caused by a hereditary deficiency of any of the enzymes related to cortisol synthesis. More than 90% of HCSR cases occur due to deficiency of the 21-hydroxylase enzyme (21-OH) by mutations in CYP21 gene, leading to a decrease in serum cortisol and aldosterone concentration and an increase in 17-OH progesterone (17-OHP) and androgens. The HSRC for 21-OH deficiency may present two clinical forms: 1 - classical: subdivided into salt-loser and simple virilizing; 2- non-classical 2-virilizing. From clinical suspicion, diagnosis of the classical form is obtained by elevated serum concentrations of 17-OHP and androstenedione and in salt-losing forms, there is hyponatremia, hyperkalemia, and increased plasma renin activity.

KEYWORDS: ADRENAL HYPERPLASIA CONGENITAL; STEROID 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY; ADRENOGENITAL SYNDROME; STEROIDS BIOSYNTHESIS; VIRILISM; DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT.

1. INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, vários estudos mostraram que o início da puberdade antecipou em 12 a 18 meses, e algumas das hipóteses que tentam explicar essa mudança incluem o papel do estado nutricional e da obesidade e a influência de

fatores extrínsecos como a exposição a substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino.⁽¹⁾

A hiperplasia congênita da supra-renal (HCSR), um erro inato do metabolismo do cortisol, transmitido geneticamente de forma autossômica recessiva ocorre quando existe defici-

1 - Mestranda em ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG)

2 - Mestrando em ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG)

3 - Doutorando em ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG)

4 - Mestre em ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG)

5 - Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

ência de uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol, principal glicocorticoide humano produzido na zona fasciculada, a partir do colesterol, sendo que mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da enzima 21-Hidroxilase e os restantes a déficits raros, tais como: 11-B-Hidroxilase, 17-Hidroxilase, 3-B-Desidrogenase hidroesteroide e de proteína StAR (enzima de clivagem de cadeia lateral do colesterol).^(2,3)

Os seres humanos têm 2 genes CYP21A, codificadores para a enzima 21-hidroxilase: um pseudogene não funcional (CYP21P ou CYP21A1) e um gene ativo (CYP21 ou CYP21A2), ambos localizados no braço curto do cromossomo 6.^(2,6)

A mutação em causa é que vai condicionar a percentagem de atividade enzimática da 21-OH que, por sua vez, determina a gravidade da doença. Os indivíduos com HSRC-21OH apresentam geralmente mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e com menor frequência são homozigotos para uma mesma mutação. Em um heterozigoto composto a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática.^(7,8)

Uma vez que a secreção de cortisol está diminuída, os níveis de ACTH aumentam e estimulam a secreção de hormônios da supra-renal, levando à hiperplasia do seu córtex e acúmulo dos precursores 17-hidroxiprogesterona e progesterona, que são substratos para a 21 hidroxilação, desviando-os para a via da síntese de androgênios, elevando os níveis de androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e estrogêneos aromatizados periféricamente (Figura 1).^(4,6)

A enzima 21-hidroxilase (21-OH), pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450, é responsável pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona e pela conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol.^(3,9,10)

Na ausência de cortisol, a organogênese da medula da supra-renal é severamente alterada, com o conseqüente déficit de catecolaminas, principalmente adrenalina.^(10,11)

O hiperandrogenismo e a deficiência de adrenalina podem causar ou agravar o hiperinsulinismo e a hiperleptinemia, que contribuem para os vários distúrbios metabólicos observados na deficiência de 21-OH.^(5,12)

A produção de aldosterona poderá estar mais ou menos comprometida, dependendo do grau de deficiência da 21-hidroxilase, resultando assim num espectro clínico de gravidade variável.⁽¹³⁾

2. MÉTODOS

A busca bibliográfica foi realizada entre os dias 10 janeiro a 20 de janeiro de 2020 nas bases de dados da Pubmed, Scielo e Medline. Foram utilizadas como estratégias de busca as palavras-chave Hiperplasia da Suprarrenal. Congênita. Repercussões. Para avaliação do nível de evidência e grau

de recomendação dos estudos foi utilizada a do Centro de Medicina Baseada em Evidências Oxford.

3. REPERCUSSÕES FETAIS, NEONATAIS, PUBERAIS E NA VIDA ADULTA

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-Hidroxilase é a mais comum causa de HSCR.⁽⁴⁾

Consoante a gravidade do déficit enzimático, reconhecem-se 2 formas clínicas de apresentação: forma clássica (severa), com virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos os sexos, subdividida em perdedora de sal (PS) e simplesmente virilizante (SV); e a forma não clássica (leve) ou de expressão tardia (HCSR-T) em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem virilização durante a infância, adolescência e vida adulta.⁽⁵⁾

Nas formas mais graves de HCSR, formas clássicas, há déficit de cortisol e de aldosterona em 100 e 75% dos casos, respetivamente, e o seu diagnóstico é efetuado logo no período neonatal ou na pequena infância com insuficiência aguda da supra-renal. As complicações a longo prazo incluem crescimento e desenvolvimento anormais, efeitos adversos nos ossos e no sistema cardiovascular e infertilidade (EL-MAOUCHE et al., 2018).^(8,14)

Nas formas mais leves, formas não clássicas, a atividade enzimática está diminuída, contudo, é suficiente para manter uma produção de glicocorticoide e mineralocorticoide adequadas, ainda que se verifique um aumento de produção de androgênios, o que lhes confere um início mais tardio com sinais de hiperandrogenismo ou podem mesmo ser assintomáticas. A sua prevalência global é de cerca de 1:1.000.⁽⁶⁾

Cerca de 75% dos pacientes com a forma clássica têm uma produção inadequada de aldosterona e cortisol (formas com perda de sal), que conduz a dificuldade de manutenção do balanço eletrolítico do organismo. Esta deficiência de mineralocorticoide manifesta-se habitualmente como uma crise perdedora de sal, ameaça importante à sobrevivência, surgindo uma insuficiência adrenal aguda entre a primeira e a terceira semanas de vida, embora a hipercaliemia isolada possa já estar presente entre o terceiro e o quinto dia e a hiponatremia entre o quarto e o sétimo dia de vida.^(2,13)

Clinicamente caracteriza-se por um quadro de letargia, choro fraco, náuseas, vômitos, anorexia, dificuldades alimentares, má evolução ponderal e desidratação, podendo ocorrer hipotermia, arritmias, hipotensão evoluindo para o choque. Analiticamente caracteriza-se por hiponatremia, hipercaliemia, hipoglicemia e acidose metabólica além da atividade da renina plasmática aumentada. O grau de perda de sal não se correlaciona com o grau de virilização.^(4,5)

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com estenose hipertrófica do piloro, sepses, gastroenterite, obstrução das vias urinárias, acidose tubularrenal, intolerância a lactose e hipoplasia congênita das supra-renais.^(2,4)

A crise adrenal também pode ocorrer na forma virilizante simples, em que existe um menor compromisso da atividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona. Esta situação poderá ocorrer em situações de stress (infecção, febre, diminuição da ingestão de sal).⁽¹³⁾

Além da deficiente produção de cortisol, existe aumento na produção de androgênios a partir do terceiro mês de gestação, o que provoca no sexo feminino ambiguidade genital em graus variados, desde uma discreta clitoromegalia até uma genitália externa totalmente virilizada, podendo ser indistinguível de uma do sexo masculino, a não ser pela palpação de gônadas. O desenvolvimento de ovários e úteros ocorre normalmente. Quando não há tratamento adequado, leva a virilização pós-natal progressiva, em ambos os sexos, com sinais e sintomas de evidentes de pseudo-puberdade precoce.^(5,12)

No sexo feminino há um crescimento rápido, aumento do clitóris, aparecimento de pilificação pubiana e acne. Apesar do crescimento excessivo inicial há fusão epifisária precoce, com marcada redução da estatura final. O tratamento inadequado pós-puberdade acompanha-se de excesso de andrógenos, podendo provocar infertilidade e amenorréia. A forma SV tem sido associada a síndrome de ovários policísticos.^(4,5,12)

No sexo masculino, a genitália é normal nos recém-nascidos, mas devido as altas concentrações de androgênios provoca, a partir do segundo ano, aceleração do crescimento, avanço da idade óssea, aparecimento precoce de pubarca e aumento do pênis sem correspondente aumento dos testículos. Pode ocorrer acne, engrossamento da voz, hipertrofia muscular e fusão epifisária precoce levando a baixa estatura final. Em ambos os sexos o diagnóstico tardio e o tratamento inadequado, podem levar a uma maturação do eixo hipotálamo-hipofise-gônadas, com desencadeamento de uma puberdade precoce verdadeira que pode antecipar a fusão epifisária e agravar ainda mais a baixa estatura.^(4,12)

A forma não clássica, menos severa, tem início mais tardio, fora do período neonatal. Com sinais de hiperandrogenismo no final da infância, na adolescência ou no início da idade adulta, mas sem ambiguidade genital no RN.⁽¹³⁾

A sua apresentação clínica é muito variável, desde a ausência completa de sintomas até a evidência de um ou vários sinais de excesso de androgênios. Não existem alterações hidroeletrólíticas uma vez que não há déficits das linhas glicocorticoide e mineralocorticoide.⁽⁶⁾

Na infância, podem ocorrer sinais de hiperandrogenismo como pubarca precoce, acne e crescimento acelerado com

elevada estatura na infância, com idade óssea avançada (+ 2,0 desvios-padrão para idade e sexo) e encerramento precoce das epífises, comprometendo a estatura final na idade adulta.⁽²⁾

Na adolescência e idade adulta, de acordo com alguns estudos, pode ocorrer hirsutismo (59%), oligomenorreia (54%), acne (33%), infertilidade (13%), clitoromegalia (10%), alopecia (8%) ou amenorréia primária (4%).⁽¹³⁾

3.2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HSRC NO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pode ser realizado através do estudo genético a partir de tecido das vilosidades coriônicas realizado por biópsia entre a 9 e 11ª semana de gestação ou de células do líquido amniótico através da amniocentese entre a 15ª e 18ª semana. Pode ainda ser efetuado através do doseamento de 17-OHP no líquido amniótico colhido por amniocentese, entretanto, não pode ser usado em mães que estejam medicadas com dexametasona por esta suprimir o córtex adrenal do feto, a não ser que este tratamento seja interrompido cerca de 5-7 dias antes do procedimento. O risco de abortamento com esses procedimentos é em torno de 0,5% a 1%.⁽⁵⁾

Visto tratar-se de uma doença autossômica recessiva, é indicado o aconselhamento genético quando o casal já teve um filho com HCSR ou quando um dos progenitores apresenta a doença na sua forma clássica ou não clássica. No caso de o casal já ter tido um filho com HCSR, a probabilidade de ter outros filhos serem afetados é de 25% (1/4) e a probabilidade de um filho do sexo feminino com HCSR é 12,5% (1/8).^(8,4,12)

O tratamento consiste na administração à grávida de dexametasona, devido a sua baixa ligação a transcortina, transferência placentária eficiente e meia vida mais longa, assegurando maior supressão do ACTH.⁽¹⁵⁾

A dose indicada é de 20 µg/kg/dia (de acordo com o peso pré-gestacional), até no máximo de 1,5 mg/dia dividida em 3 doses, iniciando-se antes da 8ª semana de gestação. (6)

A terapêutica deve ser interrompida quando o feto é do sexo masculino ou quando o diagnóstico pré-natal exclui a forma clássica da doença. O diagnóstico e tratamento têm por finalidade evitar ambiguidade genital nos fetos do sexo feminino e a pseudopuberdade precoce no sexo masculino, bem como os óbitos nos casos da forma PS. Devem ser feitos com consentimento informado.^(2,4)

A eficácia do tratamento é alcançada em 80-85% dos casos que as falhas são atribuídas a um início tardio do tratamento, uso irregular ou a dose insuficiente de dexametasona. Esta terapêutica pode apresentar efeitos adversos para o feto, tais como as malformações congênitas (hipertrofia dos septos cardíacos ou fendas a nível orofacial), morte fetal tardia, restrição de crescimento intrauterino, agenesia do corpo caloso, entre outras. Cerca de 10% das grávidas submetidas

a esta terapêutica, apresenta uma incidência variável de efeitos colaterais maternos como a Síndrome de Cushing iatrogênica, ganho excessivo de peso, hipertensão arterial ou diabetes gestacional.^(2,4,12)

Entre os pacientes com puberdade precoce verdadeira ou ativação completa do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, a maioria das meninas tem uma etiologia idiopática, enquanto é comumente devido à patologia no SNC (sistema nervoso central) identificável em exames de imagem em meninos. A história e o exame físico devem ser seguidos por medições de hormônio folículo estimulantes, hormônio luteinizante e testosterona (meninos) ou estradiol (meninas); teste de função tireoidiana; e radiografia de idade óssea. Ressonância magnética cerebral deve ser realizada em meninas menores de 6 anos, todos os meninos com puberdade precoce e crianças com sintomas neurológicos.⁽¹⁰⁾

O tratamento da puberdade precoce é realizado com agonistas de GnRH e o objetivo é bloquear a evolução puberal e ainda promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea.⁽¹⁷⁾

3.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO A HSRC NO PERÍODO NEONATAL

O rastreio hormonal através do doseamento de 17-OHP, não permite detectar a forma clássica nas primeiras 24 hs após o nascimento, uma vez que, a 17-OHP está elevada em todas as crianças, portanto deve ser realizado entre as 48-72 horas de vida. A prematuridade, o baixo peso e as patologias neonatais estão associados a falsos positivos e as formas mais leves de HCSR associam-se a falsos negativos como é o caso das formas não clássicas. A Sociedade Europeia de Endocrinologia recomenda a realização de rastreio neonatal em todos os recém-nascidos, o que iriapermitir diagnosticar a forma perdedora de sal que é potencialmente letal, especialmente nos de sexo masculino, uma vez que não apresentam ambiguidade genital e diagnosticar pseudopuberdade precoce e tratá-las antecipadamente. Quando se obtém um rastreio positivo (17-OHP > 0,82 ng/ml) é iniciada terapêutica e o RN é enviado para observação por uma unidade de endocrinologia pediátrica, tendo indicação, nos casos de HCSRNC, de fazer teste de estimulação com ACTH e estudo de outros hormônios, cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17OH-pregnenolona, DHEA e androstenediona.^(5,6)

O diagnóstico diferencial da forma clássica com e sem perda de sal é difícil neste período. Frente a um recém-nascido com diagnóstico de HCSR, a conduta é introduzir glicocorticóide, acompanhar semanalmente os níveis de sódio e potássio e aguardar as dosagens da atividade plasmática da renina. Se houver alteração dos eletrólitos ou níveis elevados

de renina (>10 ng/ml/h) é necessário introduzir mineralocorticoide. Em relação à puberdade precoce, deve-se distinguir clinicamente entre puberdade precoce verdadeira, ou seja, completa ou central, e incompleta, que se refere à telarca prematura, pubarca prematura e menarca isolada.⁽¹⁸⁾

A forma perdedora de sal, pode manifestar-se desde formas mais graves com quadro de desidratação hiponatrêmica, hipercalemia, vômitos, cidose metabólica, choque hipovolêmico e morte, se não for instituído tratamento adequado, até quadros mais discretos, onde se observa baixa progressão ponderal e alterações eletrolíticas, com atividade da renina plasmática aumentada. A terapêutica da crise consiste na hidratação com reposição de sódio e na administração de hidrocortisona na dose inicial de 50 mg/m²IV, seguida da aplicação de 25 a 50 mg/m² nas 24 hs subsequentes.^(8,4)

O tratamento é mantido com acetato de cortisona 18-20 mg/m²/dia, dividido em 3 tomadas. Nas crianças com a forma PS, deve-se introduzir um mineralocorticoide, o de escolha é a 9 α -fluorhidrocortisona, na dose entre 150 a 250 μ g VO, administrada em dose única pela manhã e esses pacientes necessitam da suplementação com cloreto de sódio, 1 a 3 g/dia até os 6-12 meses de vida, após esta época, não é necessário, devendo os pais serem orientados a usar livremente o sal, de acordo com o seu desejo.^(8,4,5)

As crianças devem ser acompanhadas semanalmente durante o primeiro mês de vida e, a seguir, a cada 2 a 3 semanas para adequação da dose de mineralocorticoide, já que a sensibilidade renal a ele aumenta subitamente, podendo acarretar retenção hídrica, edema e até insuficiência cardíaca. O exame clínico deve avaliar peso, altura e pressão arterial.⁽¹⁸⁾

3.4. TRATAMENTO DA HSRC NO PERÍODO DA INFÂNCIA

Na forma clássica, os glicocorticóides são administrados em doses suficientes para suprimir parcialmente a secreção de androgêneos pela supra-renal, sem supressão total do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e os mineralocorticóides são administrados para normalizar os desequilíbrios hidroeletrólíticos e normalizar a atividade da renina plasmática.⁽⁵⁾

A hidrocortisona é o glicocorticoide de escolha durante a infância, porque exibe menor efeito supressivo sobre o crescimento, na dose de 10-20 mg/m²/dia dividido em três tomadas diárias. Esta dose excede o nível fisiológico de secreção de cortisol, que é de 6-7mg/m²/dia nas crianças e adolescentes.⁽⁵⁾ Doses mais altas de glicocorticóides pareciam causar menor DMO, especialmente em mulheres. A prednisolona parece ter efeitos mais prejudiciais sobre a DMO do que hidrocortisona. Doses mais altas de glicocorticóides (menor proporção de androstenediona/testosterona) na adolescência pode causar menor DMO na idade adulta.⁽¹⁹⁾

Em situações de stress ligeiro a moderado (febre) a dose de manutenção deve ser aumentada ou triplicada. (4,5)

Glicocorticoides de maior duração de ação, como a prednisona e a dexametasona podem ser usados após a puberdade, pois há risco de inibição de crescimento da estatura final. (2,4,6)

O objetivo do tratamento é administrar a menor dose de glicocorticoide que permita supressão adequada dos androgênios da suprarrenal e mantenha um crescimento e desenvolvimento puberal normais. (5)

Nos pacientes perdedores de sal, é recomendado a reposição com mineralocorticoide, normalmente com a administração de flurocortisona na dose entre 100 µg-200 µg/dia, ajustada de modo a manter a atividade da renina plasmática no valor intermediário normal, permitindo diminuir as necessidades de glicocorticoides. A dose do mineralocorticoide não depende do volume corporal, sendo necessário, normalmente, a administração de doses superiores na infância precoce. (8-5)

A avaliação terapêutica é efetuada pela monitorização dos níveis séricos de ACTH, 17HOP (1-10ng/ml), DHEA, androstenediona e atividade da renina plasmática. Deve-se avaliar também a evolução da maturação esquelética com determinação anual da idade óssea. (13,4)

Quanto a correção cirúrgica da ambiguidade genital através da clitoroplastia e introitoplastia deve ser realizada precocemente, geralmente nos primeiros 12 a 18 meses de vida, com o objetivo de reduzir problemas psicossociais, permitindo uma vida sexual normal, uma vez que não existem alterações a nível dos órgãos internos. (4,5)

As crianças com HCSRNC podem beneficiar da terapêutica com hidrocortisona oral em baixas doses até que se complete o crescimento, caso apresentem sinais e sintomas e o objetivo é reduzir o hiperandrogenismo. Se as crianças são assintomáticas não há indicação para o tratamento. A monitorização do tratamento deve-se ter como base principalmente as concentrações séricas de androstenediona e não nas de 17OHP. (4,5)

3.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HSRC EM IDADE PÓS-PUBERAL

O diagnóstico clínico deverá ser suportado por dosagens hormonais. Os indivíduos que apresentam aumento acentuado de 17-OHP < 2,0 ng/ml são praticamente são excluídos do diagnóstico de HSRC. Já aqueles que apresentam o valor acima de 5,0ng/ml têm seu diagnóstico confirmado. Quando o valor estiver entre 2,0- 5ng/ml, deve ser efetuado o teste da estimulação com ACTH, que consiste no dosamento de 17-OHP basal, após 60 minutos da administração intravenosa de 0,25mg de ACTH. Valores de 17-OHP aos 60 minutos entre 2-10 ng/ml podem corresponder a portadores heterozigotos, valores entre 10-100 ng/ml são sugestivos de HCSRNC e valores superiores a 100 ng/ml estão relacionados a forma clás-

sica da doença. Podem ainda estar presentes outras alterações como a elevação de progesterona, 17-hidroxipregnenelona, androstenediona, testosterona, assim como excreção urinária aumentada de metabolitos da 17-OHP como o pregnanetriol. (6)

Adolescentes e adultos podem ser tratados com doses baixas de hidrocortisona (10-20mg/dia em 2 doses), prednisona (5-7,5 mg/dia divididas em 2 doses) ou dexametasona (0,25mg-0,75 mg ao deitar e ou dividida em 2 doses). (5,6,8)

A eficácia do tratamento é monitorizada pela medição dos níveis de 17-OPH e de androstenediona, tendo sempre em conta a sua relação com a altura de administração do corticoide. Devem ser monitorados sinais de síndrome de Cushing iatrogênica, como ganho rápido de peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e osteopenia. (8)

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.

O tratamento da forma não clássica da HSRC com glicocorticóides está reservado aos casos sintomáticos com esquema semelhante de administração da forma clássica. Os pacientes devem ser avaliados clínica e analiticamente pelo menos uma vez por ano. Algumas mulheres não apresentam sintomas e muitos homens apresentam-se assintomáticos. A frequência da forma não clássica entre mulheres com infertilidade ou com sintomas de hiperandrogenismo é de 1-2% e com síndrome do ovário policístico seja de 1 a 3%. (5,6,8)

Nas mulheres adultas sintomáticas, são indicações de tratamento: a existência de hirsutismo (quadro clínico mais comum), acne, oligomenorréia, ou infertilidade e tem como objetivo normalizar os níveis de androgênios.

A infertilidade foi adequadamente tratada com a reposição de glicocorticoides (presnisolona/ prednisona) associado a uma diminuição no risco de abortamento espontâneo. Se não há desejo de engravidar, o tratamento de primeira linha consiste na utilização de estroprogestativo e/ou antiandrogêneo, em conjunto com anticoncepcionais orais, devido aos efeitos adversos do glicocorticoides e ao fato do hirsutismo ter necessidade de um tratamento prolongado. (5,6)

Crianças com hiperplasia da adrenal apresentaram inteligência normal quando comparadas a população em geral. (20)

No sexo masculino portadores de HCSRNC, o tratamento é desnecessário, exceto se existir oligospermia, desejo de fertilidade ou se existir evidência de TART (testicular adrenal resttumors). (8)

A monitorização deve ser realizada através de exames laboratoriais de 17OHP que deve estar acima do normal, androstenediona que deve estar ligeiramente aumentada, testosterona e de gonadotrofinas que devem ser normais. Lembrando que os níveis de testosterona estão mais relacionados a função

gonadal e não a função da suprarrenal, sendo preferível dosar a androstenediona na monitorização do tratamento.

Crianças e adolescentes com hiperplasia adrenal congênita que foram diagnosticados precocemente por um procedimento neonatal programa de triagem e tratado com hidrocortisona possuía inteligência psicométrica normal e funções executivas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hiperplasia Congênita da suprarrenal é uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de qualquer das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da 21- hidroxilase. Apresenta um largo espectro clínico que varia de uma forma severa com virilização pré-natal da genitália externa de fetos do sexo feminino e virilização pós natal em ambos os sexos, associada ou não a perda de sal, à uma forma leve em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem sinais de virilização durante a infância, adolescência ou vida adulta. O diagnóstico precoce e tratamento adequados visam evitar a virilização dos genitais externos, prevenir desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final do indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti, A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr.* 2019 May 8;7:147.
2. Rego A, Mendanha S, Coelho E, Pontes M. Hiperplasia suprarrenal congênita. *Anais Consensos Nacionais em Neonatologia, Seção de Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Pediatria, Coimbra, 2004, p. 163.*
3. Ramos CCA, Bento LR, Gonçalves EM, Mello MP, Baptista MTM, Lemos-Marini SHV, Guerra-Júnior G. Avaliação do crescimento, do controle laboratorial e da corticoterapia em grupo de pacientes com a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(4): 317-23.
4. Vargas VMA. Hiperplasia congênita de suprarrenal forma não clássica - relato de caso: Monografia do Programa de Residência Médica em Pediatria. In: *Revista Médica.* 2002, 36(2/3). Disponível em: <https://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/36b/hiperplasia.asp> (B)
5. Vieira A, Paiva S, Baptista C, Ruas L, Silva J, Gonçalves J, Carrilho F, Carvalheiro M. Hiperplasia congênita da suprarrenal de expressão tardia por deficiência de 21- hidroxilase. *Artigo de revisão. Acta MedPort* 2011; 99-110.
6. Azevedo T, Martins T, Lemos MC, Rodrigues F. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica- aspectos relevantes para a prática clínica. *Port Diabetes Metab.* 2014;9(1):59-64.
7. Xu Z, Chen W, Merke DP, McDonnell NB. Comprehensive mutation analysis of the CYP21A2 gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Molecular Diagnostics,* 2013,15(6):745-53.
8. Madureira G, Brenha EML, Ueti RC, Inácio M, Dênis FT, Silva FAQ, Arnhold IJP, Mendonça BB. Tratamento da hiperplasia suprarrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *ArqBrasEndocrinolMetab.* 2001, 45(1):64-72. (C)
9. Treatment outcome and some affecting factors of congenital adrenal hyperplasia. *Anais 7th APPEs Biennial Scientific Meeting.* 14-17 November 2012.
10. Sarafoglou K, Lorentz CP. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clinical Genetics.* 2012;82 64-70.
11. Cordeiro GV, Silva IN, Goulart EMA, Chagas AJ, Kater CE. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(2):126-31.
12. Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Jun;19(3):151-8.
13. Cordinhã C, Morais S, Cardoso R, Ramos L, Tarborda A. Hiperplasia congênita da suprarrenal: quando o mesmo genótipo e diferentes fenótipos. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2011,1:41-6.
14. El-Maouche, D. et al. Congenital adrenal hyperplasia. *The lancet.* 2017; 390(10108): 2194-2210. (B)
15. Pezzuti IL, Barra CB. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr.* 2014;90(3):300-7.
16. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician,* v. 96, n. 9, p: 590-599, 2017
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas puberdade precoce central. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/03/PCDT-Puberdade-Precoce-Central_08_06_2017.pdf. Acesso em 22.04.2019
18. Al-Agha AE, Ocheltree AH, Al-Tamimi MD. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54:323-32.
19. Riehl G, Reisch N, Roehle R, Claahsen van der Grinten H, Falhammar H, Quinkler M. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Dec 30. doi: 10.1111/cen.14149. [Epub ahead of print]
20. Messina V, Karlsson L, Hirvikoski T, Nordenström A, Lajic S. Cognitive function of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia: importance of early diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2020 Mar 1;105(3). pii: dgaa016.

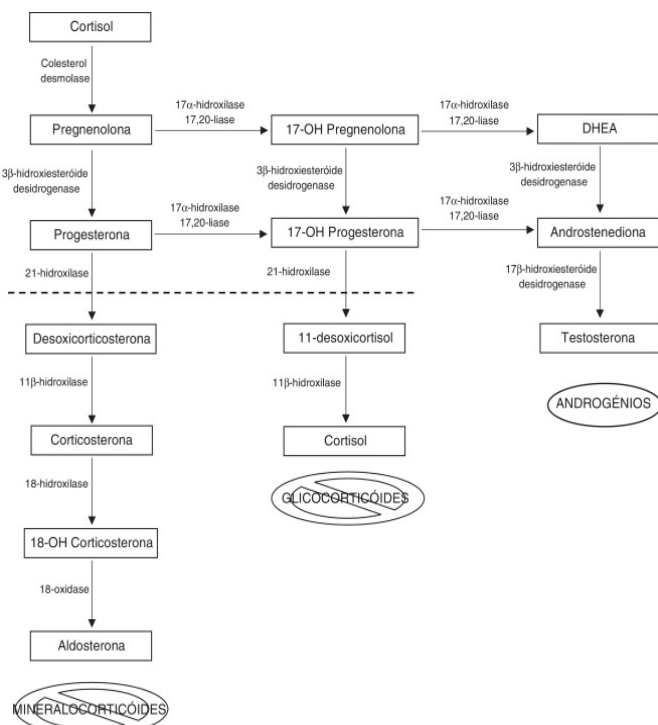


Figura 1 - Representação da esteroidogênese, salientando-se que uma deficiência da enzima 21 hidroxilase provoca um déficit de mineralocorticóides e de glicocorticóides e um excesso de androgênios. DHEA: dihidroepiandrostenediona.

Fonte: Azevedo et al., (2014)8