

Forma Não-Clássica Hiperplasia Congénita da Supra-Renal

Mafalda de Castro Marques

Naturalidade: Porto

Data de nascimento: 30/12/1989

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade de Coimbra

E-mail: mafaldamarques_17@hotmail.com

ÍNDICE

Agradecimentos.....	4
Abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	9
INTRODUÇÃO.....	12
MÉTODOS.....	13
DESENVOLVIMENTO.....	14
1. A hiperplasia congénita da supra-renal.....	14
2. Fisiopatologia.....	18
3. Epidemiologia.....	20
4. Caraterização Clínica.....	21
5. Diagnóstico Laboratorial.....	28
6. Genética Molecular.....	31
7. Correlação Genótipo/Fenótipo.....	33
8. Diagnóstico Diferencial.....	36
9. Tratamento.....	40
10. Monitorização do tratamento.....	49
11. Gravidez.....	51

	53
12. Aconselhamento Genético.....	
13. Psicobiologia.....	54
CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Manuela Carvalheiro, agradeço ter-me concedido a oportunidade de aprofundar o tema explorado nesta tese, como minha orientadora.

À Dr.^a Margarida Bastos, que desempenhou um importante papel ao longo deste projeto, tendo demonstrado total disponibilidade para esclarecimento de dúvidas e questões.

Aos meus colegas de curso e amigos agradeço o apoio e o incentivo constantes, que ajudaram na motivação para a concretização deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, por estarem sempre presentes, pelo auxílio incondicional e pela compreensão pelos momentos de menor atenção da minha parte.

ABREVIATURAS:

HCSR – hiperplasia congénita da supra-renal

HCSRNC – forma não-clássica da hiperplasia congénita da supra-renal

NCCAH – nonclassic congenital adrenal hyperplasy

21-OH ou P450c21 – enzima 21-hidroxilase

17-OHP – 17-hidroxiprogesterona

11-DOC – 11-desoxicortisol

ACTH - hormona adenocorticotrópica

CRH – hormona libertadora de corticotropina

Δ 4-A – Δ 4-androestenediona

LH – hormona luteinizante

FSH – hormona estimuladora de folículos

SHBG - proteína de transporte das hormonas sexuais

CBG - proteína de transporte do cortisol

GC – glucocorticoides

DHEA - dehidroepiandroestenediona

DHEA-s – dehidroepiandroestenediona-sulfato

RESUMO

Introdução: A hiperplasia congénita da supra-renal na sua forma não clássica (HCSRNC) é uma doença autossómica recessiva comum, devida à deficiência da enzima 21-hidroxilase. É causada por mutações no gene *CYP21A2* e cursa com um aumento da 17-hidroxiprogesterona. Esta hormona em excesso, vai ser então convertida em androgénios que por sua vez são responsáveis pela expressão clínica da doença.

Objetivos: Revisão da literatura científica atualmente disponível sobre a forma não-clássica da hiperplasia congénita da supra-renal abordando a epidemiologia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico laboratorial e genético, diagnósticos diferenciais, tratamento, aconselhamento genético e psicobiologia.

Métodos: Para este artigo de revisão, o método utilizado foi a revisão sistemática da literatura médica internacional sobre o tema, pesquisada na base de dados *PubMed*.

Desenvolvimento: A forma não-clássica da hiperplasia congénita da supra-renal caracteriza-se por uma alteração na síntese do colesterol por um defeito relativo na enzima 21-hidroxilase. Isto vai levar a uma acumulação dos precursores do mesmo, que vão provocar as alterações presentes. Esta doença tem uma maior prevalência em determinadas etnias, nomeadamente nos judeus Ashkenazi. A sua manifestação em crianças é essencialmente através da presença de pubarca e/ou adrenarca precoces, crescimento acelerado e idade óssea avançada ou até acne quístico. Nas mulheres em idade fértil, o acne também pode estar presente, bem como o hirsutismo, irregularidades menstruais, ciclos anovulatórios ou mesmo

infertilidade. Nos homens, a doença é de mais difícil deteção pois os sinais de hiperandrogenismo passam facilmente despercebidos, em especial se o defeito enzimático não for muito grave. Estes podem ter oligospermia com infertilidade ou tumores testiculares adrenais. O diagnóstico é feito laboratorialmente, através do teste de estimulação com ACTH sintética quando o valor da 17-hidroxiprogesterona é superior a 10 ng/dl. Este teste deve ser realizado preferencialmente de manhã e na fase folicular inicial do ciclo menstrual. O gene envolvido nesta patologia é o *CYP21A2*. Os indivíduos doentes são geralmente heterozigotos compostos, apresentando uma mutação grave num alelo e uma mutação leve no outro. A manifestação relaciona-se com a mutação menos grave que se associa a cerca de 20-50% de atividade enzimática residual. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a síndrome do ovário poliquístico, o hirsutismo idiopático, o hiperandrogenismo idiopático e, nas crianças, também com a pubarca e/ou adrenarca precoces sem defeito da 21-OH. O tratamento mais adequado que se recomenda atualmente é a hidrocortisona para as crianças, em doses de 10-15 mg/m²/dia, e a dexametasona ou prednisona para os adultos e adolescentes mais velhos em quem já tenha ocorrido o encerramento da epífises ósseas, nas doses de 0,25-0,75 mg e de 5-7,5 mg, respetivamente, ao deitar. É importante que se faça uma boa monitorização com exame físico anual e doseamento das hormonas alteradas pois o sobre-tratamento pode ter como consequência uma síndrome de Cushing iatrogénica e o sub-tratamento pode levar a um mau controlo dos sintomas de hiperandrogenismo. No caso de uma mulher com a doença engravidar, as recomendações são controversas, devendo ser estudado caso a caso para a decisão da necessidade da terapêutica. Como há uma grande prevalência de heterozigotos para a mutação *CYP21A2*, é importante que os parceiros de grávidas com hiperplasia congénita da supra-renal não-clássica sejam submetidos a genotipagem, uma vez que assim há possibilidade de prever e prevenir o nascimento de uma criança com a forma clássica da doença. Esta patologia não implica geralmente risco de vida mas pode ter um forte impacto

negativo psicossocial nas doentes. É tão importante a avaliação da qualidade de vida pós-tratamento como os efeitos da terapêutica da clínica em si.

Conclusão: Vários estudos têm sido realizados no sentido de aprofundar o conhecimento sobre esta doença da qual ainda se sabe pouco. O seu difícil diagnóstico diferencial, bem como a terapêutica mais adequada a utilizar nestes casos, são os aspetos mais controversos. No entanto, têm sido feitos alguns avanços importantes que permitem que atualmente se diagnostiquem e tratem os doentes afetados com grande eficácia.

Palavras-chave: Hiperplasia Congénita da Supra-renal; Forma Não-Clássica da Hiperplasia Congénita da Supra-renal; Forma tardia da Hiperplasia Congénita da Supra-renal.

ABSTRACT

Introduction: Nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) is a common autosomal recessive disorder due to mutations in the *CYP21A2* gene that causes 21-hydroxylase deficiency. Consequently, there is a rise in 17-hydroxiprogesterone levels that are converted to androgens. They are responsible for the clinical features.

Objective: Review of scientific literature currently available on the nonclassic form of congenital adrenal hyperplasia focusing epidemiology, pathophysiology, clinical features, laboratorial and genetic diagnosis, differential diagnosis, treatment, genetic counseling and psychobiology.

Methods: For this review article, the method used was a systematic review of the international medical literature on the subject, through *PubMed* database.

Development: The nonclassic form of the congenital adrenal hyperplasia is characterized by an impaired cortisol synthesis due to a defective 21-hydroxylase enzyme. This leads to an accumulation of its precursors that are responsible for the manifestations of the disease. NCCAH (nonclassic congenital adrenal hyperplasia) has a higher prevalence in some ethnicities, like in Ashkenazi Jews. In children, it presents itself by precocious pubarche and/or precocious adrenarche, accelerated growth and advanced bone age or even cystic acne. In reproductive aged women, cystic acne may also be present, as well as hirsutism, menstrual irregularities, anovulatory cycles or even infertility. In men, the detection is difficult because the hyperandrogenic signs go frequently unnoticed, especially if the enzyme defect is mild.

They can present with oligospermia or adrenal testicular rest tumors. The diagnosis is made by the stimulation test with synthetic ACTH, when the value of 17-hydroxyprogesterone is higher than 10 ng/dl. This dosage must be done preferentially in the morning, in the follicular fase of the menstrual cycle. *CYP21A2* is the gene involved in this disease. The affected patients are most often compound heterozygotes, presenting a severe mutation in one allele, while having a mild one in the other. The manifestations correlate to the less severe mutation, associated with 20-50% of residual enzyme activity. Differential diagnosis should be made with the polycystic ovarian syndrome, idiopathic hirsutism, idiopathic hyperandrogenism and, in children, also precocious pubarche and/or adrenarche without 21-OH deficiency. The present recommended treatment in children is hydrocortisone, in doses of 10-15 mg/m²/day, and dexamethasone or prednisone for adults or older adolescents in whom the epiphysial closure has already occurred, in doses of 0,25-0,75 mg and 5-7,5 mg, respectively, at bedtime. It is important to accomplish a good monitoring of the treatment with an anual physical examination and hormone dosing because the overtreatment may have an iatrogenic Cushing syndrome as consequence and the undertreatment leads to a bad hyperandrogenic control. In the case of pregnancy, the treatment recommendations have been controversial. Each case should be studied separately. As there is a high prevalence of compound heterozygotes for the *CYP21A2* mutation, it is mandatory that the patient's partners are subjected to a genotyping test to predict and prevent the delivery of a child affected with the classic form. This disease does not generally imply a threat to life but it may have a strong and negative effect in the patient's life quality. So, studies regarding life quality evaluation after treatment are as important as studies about the outcome of the clinical treatment.

Conclusion: Several studies have been conducted towards knowing more about this disease which is yet not well understood. Its difficult differential diagnosis, as well as the

most adequate treatment are two of the most controversial subjects. However, some recent advances have been made that allow a correct diagnostic and treatment of this condition.

Key-words: Congenital Adrenal Hyperplasia; Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia; Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia.

INTRODUÇÃO

A forma não-clássica da hiperplasia congénita da supra-renal tem uma elevada prevalência na população em geral e, em específico, em determinadas etnias. É importante a sua correta identificação e diagnóstico de modo a que o tratamento seja precoce e eficaz. É ainda relevante a possibilidade de oferecer aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal quando necessário, antevendo, assim, o nascimento de crianças com a forma clássica da doença.

Desta forma, a autora propõe-se a fazer uma revisão da literatura nacional e internacional indexada no que diz respeito à fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica, visando integrar os mais recentes conhecimentos publicados nesta área.

MÉTODOS

A pesquisa para a elaboração deste artigo de revisão baseou-se na procura sistemática na literatura médica internacional sobre o tema, adquirida na base de dados *PubMed*. Os critérios de inclusão de artigos científicos ou de revisão basearam-se na busca efetuada com as palavras-chave “hiperplasia congénita supra-renal” e “forma não clássica” e ainda “forma tardia”. Foram incluídos também os termos em inglês “*congenital adrenal hyperplasia*” e “*non-classical congenital adrenal hyperplasia*” e ainda “*late onset congenital adrenal hyperplasia*”. Foram escolhidos artigos de revistas científicas de renome nas áreas da Endocrinologia, Ginecologia, Pediatria e Reprodução e artigos relevantes presentes nas referências bibliográficas dos estudos seleccionados pelo critério anterior. Também foi tida em consideração a quantidade de artigos publicada nesta área pelo mesmo autor como critério de selecção do mesmo.

Foi ainda realizada pesquisa nos consensos e diretivas nacionais e internacionais como a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, da Reprodução, da Ginecologia e da Pediatria, a Endocrine Society, a European Society of Endocrinology, a American Endocrine Association, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, assim como no livro de texto *William's Text Book of Endocrinology*.

DESENVOLVIMENTO

1. A hiperplasia congénita da supra-renal

A hiperplasia congénita da supra-renal (HSRC) é constituída por um grupo de doenças autossómicas recessivas que causam uma diminuição da atividade enzimática na síntese do cortisol. A forma mais comum de HCSR é causada por mutações no gene *CYP21A2* que codifica a enzima esteróide 21-hidroxilase (21-OH), sendo responsável por 95% dos casos da doença (1,2,3). Os restantes 5% são causados pelo défice de outras enzimas como, por exemplo, da 11- β -hidroxilase, codificada pelo gene *CYP11B1*, ou da 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase, codificada pelo gene *HSD3B2* (1,4,5).

A 21-OH é responsável pela conversão da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol (11-DOC) e da progesterona em desoxicorticosterona, precursores do cortisol e da aldosterona, respetivamente (1,2,3). O bloqueio da síntese do cortisol conduz a um *feedback* positivo na secreção da hormona adenocorticotrófica (ACTH) pela adenohipófise que, por sua vez, irá estimular a síntese dos precursores do cortisol no córtex supra-renal (48, 2,5). Estes últimos, não podendo ser convertidos em cortisol, são desviados para a biossíntese de hormonas sexuais que vão ser responsáveis pelas alterações clínicas presentes na HCSR. Esta hiperestimulação do córtex adrenal resulta na sua hiperplasia (1,2,3,5).

O esquema representado na figura seguinte (Fig.1) ilustra os vários passos enzimáticos que compõem a biossíntese do colesterol, bem como as principais enzimas responsáveis por cada um deles.

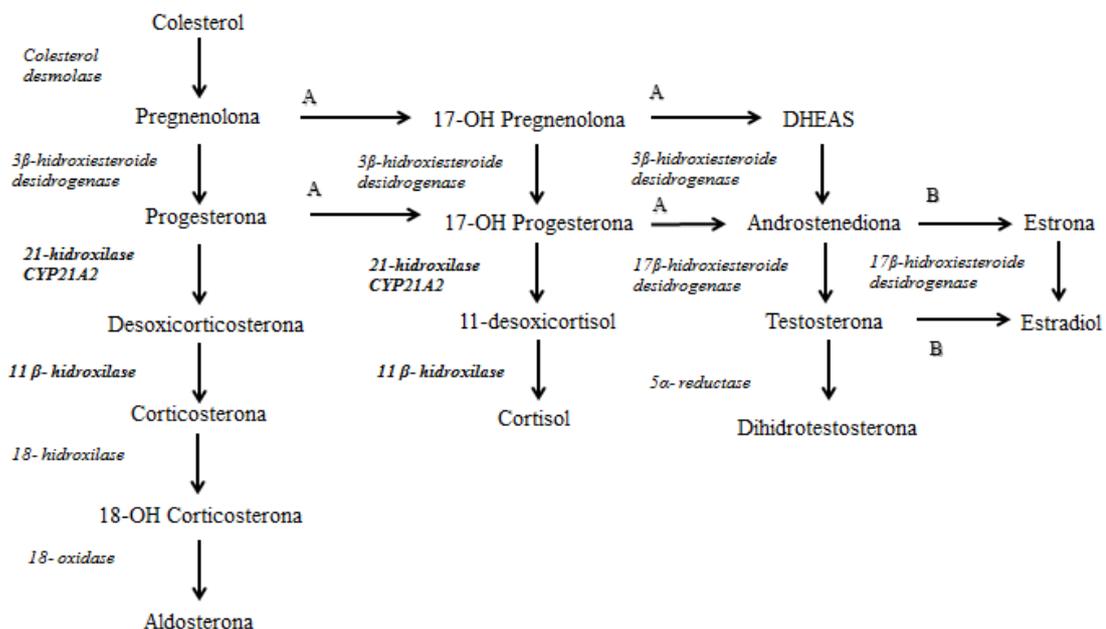


Fig. 1 – Esquema do processo de esteroidogénese com evidência dos passos realizados pelas enzimas 21-hidroxilase e 11β-hidroxilase, enzimas em falta na HCSRNC. Nesta figura não se encontra representada a proteína Star (steroidogenic acute regulatory protein) que quando inactiva, conduz ao bloqueio da conversão do colesterol em pregnenolona levando a uma forma rara e grave de HCSR (a hiperplasia lipóide). **A** - 17α-hidroxilase; 17,20-liase; **B** – aromatase; DHEA – dehidroepiandroestenediona. (6).

A apresentação clínica da doença é muito variável, dependendo do grau de disfunção provocado pela mutação enzimática que a originou (1,2,4,5). Há três grandes tipos de apresentação da doença que podem ser distinguidos quer clínica, hormonal ou geneticamente: a forma clássica perdedora de sal; a forma clássica virilizante simples e a forma não clássica ou de expressão tardia (1,2,3,5).

No recém-nascido com a forma clássica perdedora de sal há compromisso da síntese da aldosterona e do cortisol e o elevado nível de androgénios pré-natais provoca ambiguidade genital externa nas crianças do sexo feminino. Trata-se de uma forma grave, com risco de vida, caso não seja diagnosticada nos primeiros dias do período pós-natal (1,2,5).

Na forma virilizante simples, a produção de aldosterona não sofre alterações mas os fetos do sexo feminino apresentam igualmente ambiguidade dos genitais externos (2,5).

Os doentes com a forma não clássica (HSRCNC) ou de expressão tardia têm uma secreção normal de aldosterona e cortisol e as crianças do sexo feminino não apresentam ambiguidade genital externa. No entanto, a apresentação clínica da doença é muito variável chegando mesmo, em alguns casos, a ser sempre assintomática (2,3,5).

A tabela abaixo (Tab.1) expõe as diferenças entre estas três formas de apresentação.

Fenótipo	Forma clássica perdedora de sal		Forma virilizante simples		Forma não-clássica	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Idade de diagnóstico	Recém-nascido: 6 meses	Recém-nascido: 1 mês	2 – 4 anos	Recém-nascido: 2 anos	Criança - adulto	Criança - adulto
Genitais	Normais	Ambíguos	Normais	Ambíguos	Normais	+/- ↑ do clítoris
Aldosterona	↓		Normal		Normal	
Renina	↑		Pode estar ↑		Normal	
Cortisol	↓		↓		Normal	
17-OH-progesterona	>200 ng/ml		>100 - 200 ng/ml		>15 - 100 ng/ml (quando estimulação por ACTH)	
Testosterona	↑ só na puberdade	↑	↑ só na puberdade	↑	↑ variável, só na puberdade	↑ variável
Tratamento	Glucocorticoides + Mineralocorticoides (+ sódio)		Glucocorticoides (+ Mineralocorticoides)		Glucocorticoides, se sintomáticos	
Crescimento somático	-2-3 DP		-1-2 DP		?-1 DP	
Incidência	1/20.000		1/60.000		1/1000	
Mutações típicas	Deleção Grande conversão (“intrao 2g”) G11Δ8nt I236N/V237E/M239K Q318X, R356W		I172N nt 656g		V281L P30L	
% de atividade enzimática	0		1		20-50	

Tab.1 – Características das diferentes apresentações clínicas do déficit da 21-hidroxilase; DP – desvios padrão (7).

O diagnóstico da HCSRNC é feito geralmente em adolescentes e mulheres que apresentam sinais de hiperandrogenismo como irregularidades menstruais, hirsutismo, acne

ou alopecia androgénica, bem como em crianças com pubarca precoce ou idade óssea avançada. A manifestação no sexo masculino passa despercebida na maioria dos casos e traduz-se pelo aparecimento de pubarca ou puberdade precoces, oligospermia com infertilidade ou tumores testiculares de restos adrenais, embora estes dois últimos sendo muito raros (1,2,3,5).

É sobre esta última forma de apresentação da HCSR que este trabalho se irá debruçar.

2. Fisiopatologia

A HCSR caracteriza-se por uma série de mutações génicas que originam um défice na síntese do cortisol. Este défice leva à acumulação dos precursores esteróides intermédios, imediatamente antes do passo catalisado pela enzima afetada (5). Não existindo uma normal produção de cortisol (Fig.2), o efeito de *feedback* negativo sobre o hipotálamo está diminuído e há uma maior libertação da ACTH e da hormona libertadora de corticotropina (CRH) (5). Esta estimulação hipertrofia a zona fasciculada da glândula supra-renal, resultando na hiperplasia típica da síndrome que por vezes assume forma nodular (5).

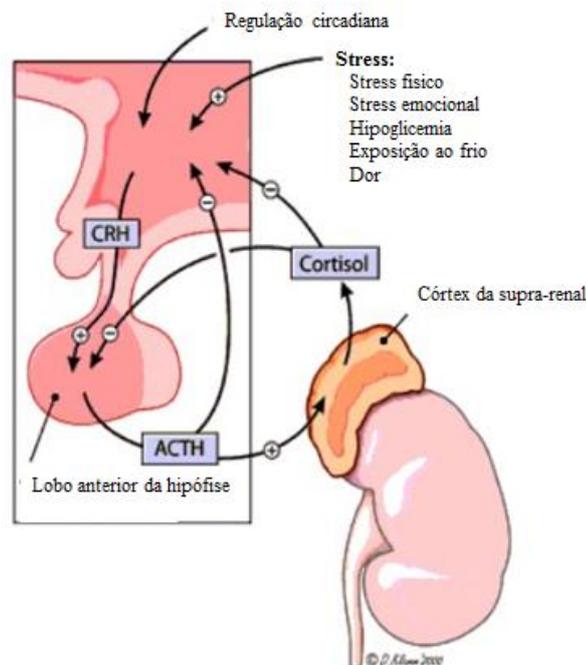


Fig. 2 – Regulação da síntese do cortisol pela ACTH e CRH regulados pela hipófise, hipotálamo e córtex da glândula supra-renal (8).

Na forma não clássica da doença, o défice é parcial e a atividade enzimática residual permite que as manifestações clínicas sejam ligeiras. Habitualmente as concentrações de 17-OHP, progesterona e androstenediona estão elevadas e a secreção de mineralocorticoides é normal, assim como a de ACTH e CRH (5).

Na realidade, este mecanismo parece ser muito simples para justificar uma realidade muito mais complexa, em que um amplo espectro de alterações hormonais pode ser encontrado (5). Alterações da função ovárica e das gonadotrofinas, semelhantes às do síndrome do ovário poliquístico (SOP), podem ainda estar presentes e contribuir para o excesso de androgénios. A disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, causada pelo excesso de progesterona ou androgénios e/ou um efeito direto dos GC poderão estar em causa (5).

3. Epidemiologia

A forma não clássica da HCSR tem uma prevalência superior às formas clássicas, ocorrendo em cerca de 0.1 a 0.2% da população caucasiana em geral e em mais de 1–2% na população da Europa de Leste, como nos Judeus Ashkenazi (2,3,5). Têm sido reportadas prevalências num espetro de 0,6% a 9% em todo o Mundo (5).

Num estudo realizado por *Maria I. New* (2) a famílias que incluíam pelo menos um membro com HCSR clássica ou não clássica, a frequência estimada da HCSNC foi de 1:100 sendo, assim, uma doença autossómica recessiva mais frequente do que a anemia falciforme, a doença de Tay-Sachs, a fibrose quística ou a fenilcetonúria (2).

Como o gene responsável por esta doença é autossómico, ela é igualmente prevalente em ambos os géneros. No entanto, parece haver, até à data, uma menor taxa de diagnósticos no sexo masculino, uma vez que os sintomas de hiperandrogenismo são mais facilmente reconhecíveis na mulher (2,5).

Embora haja uma maior frequência da HCSRNC em alguns grupos étnicos como nos Judeus Ashkenazi, nos quais ela está presente em 1:27 indivíduos, parece não se verificar o mesmo para a HCSR da forma clássica (2). Uma elevada prevalência da doença está presente também noutras etnias como nos hispânicos (1:40), nos eslavos (1:50) e nos italo-americanos (1:300) (2). A disparidade na frequência da doença descrita por diferentes autores pode dever-se à heterogeneidade étnica na composição dos grupos estudados até agora (2).

4. **Caraterização clínica**

Embora as crianças do sexo feminino não apresentem ambiguidade genital ao nascer, o défice parcial da 21-hidroxilase provoca um excesso de androgénios no período pós-natal. Este hiperandrogenismo pode manifestar-se por variados quadros clínicos, dependendo do grau de défice enzimático e da idade, dado que o primeiro sinal ou sintoma pode surgir desde a infância até à idade adulta (2,3,5).

Tem havido poucos estudos relativos a esta doença, em parte por ser de identificação recente, mas também porque o acesso a amostras populacionais com tamanho suficiente que permitam realizar tais estudos é ainda um obstáculo para os profissionais de saúde (2).

A. Crianças

Nas crianças, a apresentação ocorre mais frequentemente sob a forma de acne quístico, pubarca precoce, crescimento acelerado e/ou idade óssea avançada (2,9). Raramente também se poderá encontrar clitoromegalia mas sem sinais de ambiguidade sexual (5).

1. Pubarca precoce

O conceito de pubarca precoce define-se pelo aparecimento de pelos púbicos antes dos 8 anos nas raparigas e antes dos 9 nos rapazes (9). Em 80-95% dos casos, a pubarca precoce está relacionada com a adrenaarca precoce, ou seja, com a secreção precoce de androgénios pela supra-renal, situação esta que não é patológica (9). Nos restantes 5 a 20%, é consequência da HCSRNC e pode ocorrer a partir dos 6 meses em ambos os sexos (2,9,10).

No maior estudo realizado até agora (9) em crianças com pubarca precoce, com o objetivo de identificar marcadores clínicos e plasmáticos de HCRSNC, *Armengaud et al.* concluíram que em 238 dos doentes estudados, 10 tinham HCSRNC (9 apresentavam défice

da 21-OH e 1 apresentava défice da 11 β -OH). Todos foram confirmados posteriormente por testes genéticos para a presença da mutação no gene *CYP21* e *CYP11* (9). Nestas crianças, compararam-se as variáveis clínicas: sexo, idade de aparecimento dos pelos púbicos, peso, altura, IMC e estadio pubertário de Tanner para a evolução da pubarca à data da primeira consulta e exame físico; e as variáveis plasmáticas: nível basal de 17-OHP, Δ 4-androstenediona (Δ 4-A), testosterona e 11-DOC (9). Concluiu-se que não havia diferença estatisticamente significativa para as variáveis idade de aparecimento dos pelos púbicos, peso, altura e estadio de Tanner para a pubarca (9). Foi encontrada apenas uma tendência para a diferença estatisticamente significativa no IMC, sendo que as crianças com a doença parecem ter um IMC mais elevado (9).

2. Crescimento acelerado e idade óssea avançada

Embora os doentes com HCSRNC tenham uma estatura alta na infância precoce, este crescimento pára mais cedo devido ao encerramento precoce das epífises ósseas, o que vai comprometer a estatura final. Ou seja, os doentes são crianças altas mas adultos baixos (2,9). No entanto, o défice em estatura é geralmente menos severo do que a HCRS clássica (9).

Há ainda pouca evidência de que o início da terapêutica com GC antes da puberdade melhore a altura enquanto adultos (9). Muitas vezes, pode ser o próprio tratamento com GC, como a dexametasona ou a prednisona, responsável por este encerramento epifisário precoce. Atualmente considera-se mais importante reduzir as potenciais consequências psicossociais de uma baixa estatura extrema do que propriamente aumentar a altura dos indivíduos por si só (9).

B. Mulheres

As mulheres que sofrem de HCSRNC podem apresentar disfunção gonadal e irregularidades menstruais, incluindo amenorreia, anovulação, oligoamenorreia e infertilidade, sendo importante o diagnóstico diferencial com outras situações muito prevalentes nas quais estes sintomas também estão presentes, como a síndrome do ovário poliquístico (2,3,11). Para além destas, o hirsutismo é também uma apresentação clínica frequente, sendo a alopecia androgénica e o acne quístico mais raros.

1. Irregularidades menstruais, anovulação e infertilidade

Alguns estudos têm sugerido que as irregularidades menstruais e da ovulação se devem à conversão do excesso de androgénios em estrogénios e que estes provocam alterações na secreção das gonadotropinas (LH e FSH) que, assim, perdem a sua ciclicidade (2,11). Os androgénios adrenais podem também inibir a foliculogénese diretamente, através de um efeito depressor na atividade da aromatase das células da granulosa (11). Além disso, é possível que a persistência de níveis plasmáticos de progesterona aumentados possa ter um efeito inibitório sobre a ovulação através de dois mecanismos: alterando o ritmo e amplitude dos pulsos de GnRH por alteração no *feedback* ao nível hipotálamo-hipofisário e/ou modificando o desenvolvimento endometrial durante a fase folicular, alterando também a capacidade de nidadação (11).

O efeito inibitório dos androgénios sobre o eixo hipófise-ovário pode ser confirmado pela normalização dos ciclos menstruais e pela recuperação da ovulação após tratamento com GC (4,11).

A infertilidade no caso de mulheres com HCSRNC não tem sido objeto de tantos estudos como a relacionada com a HCRS clássica, possivelmente por ser menos frequente (11). Tem sido reconhecido que a infertilidade de causa indeterminada nestas mulheres pode ser

revertida após a terapêutica com GC, o que sugere a presença de um defeito da 21-hidroxilase sem, no entanto, existir um diagnóstico molecular genético (2).

Um estudo retrospectivo realizado por *Bidet et al.* (11), em 190 mulheres com HCSRNC com o objetivo de avaliar a sua fertilidade concluiu que a subfertilidade é relativa, uma vez que foram registadas gravidezes em mulheres com HCSRNC mesmo antes do diagnóstico e/ou tratamento terem sido realizados. O mesmo já se tinha verificado em alguns estudos anteriores (11). Assim sendo, evidencia-se uma clara diferença entre a fertilidade em mulheres com a forma não-clássica e em mulheres com a forma clássica da doença. Nestas, a fertilidade está claramente comprometida, registando-se taxas de gravidez espontânea com apenas 0-10% de sucesso, em alguns dos casos (11).

Na forma não-clássica, a diminuição da fertilidade parece estar somente relacionada com as alterações hormonais que podem ser facilmente corrigidas com o tratamento (11).

2. Hirsutismo

Outra das apresentações clínicas mais frequentes é o hirsutismo (2,3,5). Este define-se por um excessivo crescimento de pelos terminais num padrão tipicamente masculino em mulheres (p.ex. pilosidade facial) (12,13). Para a sua avaliação é geralmente utilizada a escala de Ferriman-Gallwey que avalia o crescimento piloso em 9 áreas diferentes (Fig. 3). O crescimento piloso em algumas destas áreas é considerado normal nas mulheres. Sabe-se que menos de 5% das mulheres negras e caucasianas em idade fértil apresentam normalmente um score > a 7, pelo que se considera clinicamente relevante quando está presente um score ≥ 8 (13).

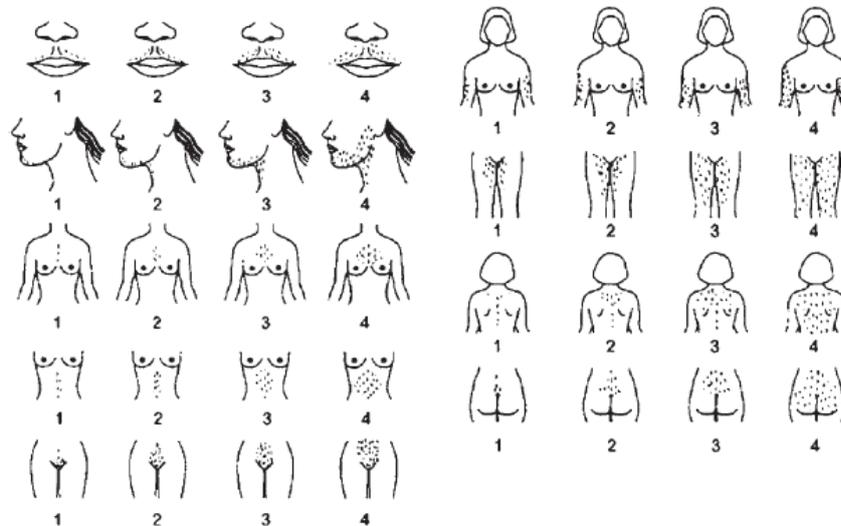


Fig.3 – Representação esquemática da escala de Ferriman-Gallwey. Nove áreas corporais (lábio superior, queixo, peito, braço, abdómen superior, costas, zona lombar e coxas) são pontuadas de 1 (presença mínima de pelos terminais) até 4 (presença de pelos terminais equivalente a um homem). Se não se identificam pelos terminais na zona observada, atribui-se uma pontuação de 0. Clinicamente, os pelos terminais podem ser distinguidos dos *vellus* através do seu comprimento ($>0,5\text{cm}$) e pelo fato de serem mais pigmentados (12).

O hirsutismo deve ser distinguido da hipertricose. A hipertricose refere-se ao excessivo crescimento de pelos de uma forma generalizada e não relacionada com o sexo que pode ser hereditária ou resultante de alguns tipos de fármacos (p.ex: fenitoína, minoxidil, diazóxido, glucocorticoides e ciclosporina) ou doenças (p.ex: anorexia nervosa) (12,13). Este tipo de aumento do crescimento piloso não está relacionado com o aumento de androgénios, embora este, quando presente, possa agravar o primeiro (12,13).

No hirsutismo, o crescimento de pelos terminais está inteiramente dependente da presença de androgénios (12,13). Estes parecem induzir os *folículos vellus* em áreas sexuais específicas para que evoluam para pelos terminais, mais fortes e mais pigmentados (12,13). O crescimento destes pelos tem um ciclo longo, o que condiciona que a terapia hormonal para o tratamento desta situação seja de longa duração, exigindo cerca de 6 meses para que se comece a notar a melhoria e 9 meses para atingir o efeito máximo (12,13).

O hirsutismo resulta da interação entre os androgénios plasmáticos e a sensibilidade dos folículos pilosos aos mesmos (12,13). Esta é determinada pelo metabolismo local de androgénios, em particular pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona pela 5 α -reductase, e posterior ligação destas moléculas ao receptor androgénico (13). Algumas mulheres podem apresentar hirsutismo sem terem excesso plasmático de androgénios, que se denomina de hirsutismo idiopático (12,13).

Após estabelecer o diagnóstico de hirsutismo é importante proceder à sua investigação etiológica (13). As últimas recomendações, ao contrário do que estava estabelecido nas *guidelines* anteriores, aconselham o diagnóstico e terapêutica de todas as doentes com hirsutismo, ainda que na forma mais leve, dado que a sua gravidade não se correlaciona com a magnitude do excesso androgénico e também porque se pode identificar SOP ou HCSRNC num número significativo de doentes (13).

3. Alopécia androgénica

O aparecimento de um padrão de queda de cabelo masculino (calvície) pode ocorrer na HCSRNC como manifestação única de hiperandrogenismo nas mulheres jovens ou associada a hirsutismo nas mais velhas, mas é raro (2).

4. Acne quístico

O acne quístico severo refratário à terapêutica oral com antibióticos e ácido retinóico também tem sido associado a esta doença (2).

C. Homens

A bibliografia publicada sobre a HCSRNC em indivíduos do sexo masculino é escassa.

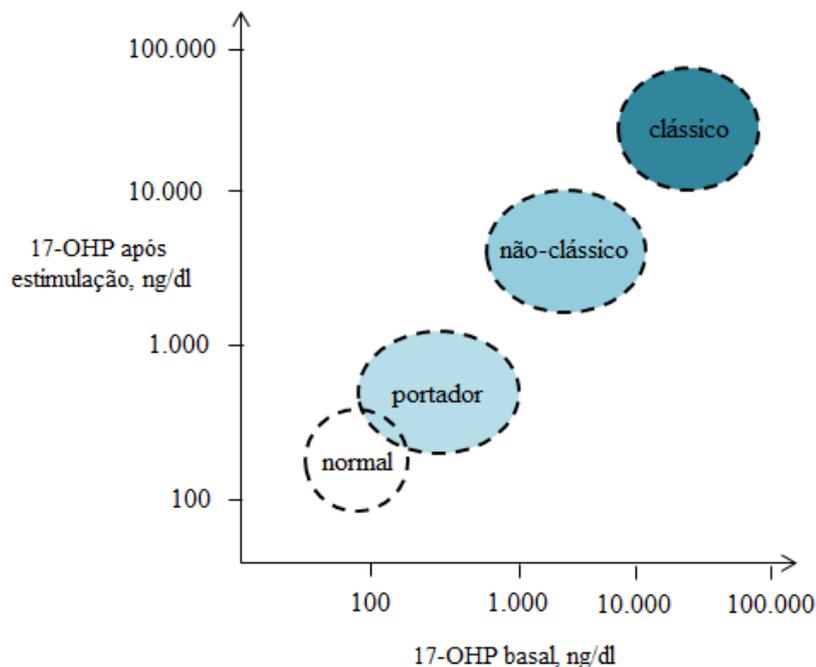
Tipicamente, estes doentes são assintomáticos e o diagnóstico é feito pelo estudo de um elemento do sexo feminino afetado na família (14). Não apresentam disfunção gonadal e tendem a ter contagens de espermatozóides normais (2). As manifestações do excesso androgénico podem cursar com baixa estatura ou oligospermia e fertilidade diminuída (2,3,5).

A normalização da fertilidade e da contagem de espermatozóides tem sido demonstrada após tratamento com GC em alguns estudos (2). A prevalência de tumores testiculares e restos adrenais em rapazes com idades entre os 2 e os 18 anos com HCSR clássica varia entre 21 a 28%; no entanto, não há dados relativos a esta situação em homens com HCSRNC (2).

5. Diagnóstico laboratorial da HCRSNC

A HCSRNC é responsável por cerca de 5% dos casos de manifestações hiperandrogénicas. É importante na investigação da etiologia fazer um exame físico completo, o doseamento hormonal, a investigação da função ovulatória, do perfil metabólico, e avaliação com ecografia (13).

A alteração bioquímica característica da HCSR é a elevação da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Esta apresenta-se com níveis superiores a 100 ng/ml na forma clássica e níveis moderadamente elevados na não clássica, tendo valores intermédios entre os portadores heterozigóticos da doença e os severamente afetados (5, 7, 16).



Gráf.1 – Gráfico de comparação dos valores de 17-OHP antes e após 60 minutos da administração de um bólus de 0,25mg de corticotropina (ACTH) em doentes com e sem a enzima 21-OH. De notar que os valores para os indivíduos normais e para os heterozigotos se sobrepõem (7).

O método diagnóstico mais eficaz na confirmação do défice de 21-OH é o teste de estimulação da glândula supra-renal com ACTH sintética (Synacthen, 0,25mg) (2,3,5). Consiste na administração endovenosa de um bólus de 0,25mg desta hormona e no doseamento da 17-OHP imediatamente antes e 60 minutos após administração do fármaco (3,5,11).

Na prática, fazer um teste destes a todas as mulheres que se apresentem com sintomas de hiperandrogenismo não é exequível (5). *Escobar Morreale et al.* sugerem que um doseamento sérico único da 17-OHP basal de manhã, na fase folicular inicial do ciclo menstrual em mulheres em idade fértil é um método de rastreio altamente eficaz que permite restringir a administração de ACTH apenas àquelas que apresentem valores de 17-OHP elevados (3-5).

Pall M. et Pignatelli D. estudaram 129 mulheres portuguesas com irregularidades menstruais e hiperandrogenismo e encontraram em 87% com HSRCNC, 25% com SOP e peso normal, 20% com SOP e obesidade e 7% do grupo controlo níveis de 17-OHP basais superiores a 20 ng/ml (17). *Armengaud J.B. et al.* encontraram em 238 crianças francesas com pubarca precoce, das quais 4,2% tinham HSRCNC, que um valor basal de 17-OHP superior a 20 ng/ml determinava uma sensibilidade de 100% e a uma especificidade de 99% para o diagnóstico de HSRCNC nesta amostra (9).

Escobar Morreale et al. sugerem que um doseamento sérico único da 17-OHP basal de manhã, na fase folicular inicial do ciclo menstrual em mulheres em idade fértil é um método de rastreio altamente eficaz que permite restringir a administração de ACTH apenas àquelas que apresentem valores de 17-OHP elevados (3-5). Têm sido aceites valores entre os 17 e os 30 ng/ml para o diagnóstico da HCSRNC (5). Contudo, é importante que cada laboratório estabeleça os seus próprios valores de referência para uma maior sensibilidade e especificidade (4).

As recomendações atuais sugerem que se faça um perfil hormonal adrenocortical completo: cortisol, 11-desoxicortisol, 17-OH-pregnonolona, DHEA-S, testosterona e androstenediona após o teste de estimulação da ACTH, para diferenciar o défice em 21-OH dos outros defeitos enzimáticos como o défice da 11 β -hidroxilase e da P450-oxireductase e para fazer o diagnóstico em caso de resultados *borderline* (3). Outras hormonas esteróides podem estar elevadas em casos de défice da 21-OH como é o caso do 21-desoxicortisol, da androstenediona e da testosterona e o valor de 17-OHP pode estar elevado em outras formas de HCSRNC para além do défice de 21-OH, particularmente no défice de 11 β -hidroxilase (3).

A gravidade das anomalias hormonais depende do grau do défice enzimático que, por sua vez, depende do genótipo (3).

O diagnóstico desta forma de HSRC no teste de rastreio nos recém-nascidos, realizado na suspeita clínica de formas clássicas, normalmente não é eficaz uma vez que os níveis de 17-OHP não são tão elevados como naquelas formas (18). Os níveis de 17-OHP têm que ser interpretados cuidadosamente, uma vez que são normalmente altos ao nascimento e diminuem rapidamente nas primeiras semanas de vida. No entanto, nos casos de HSRC, aumentam progressivamente nesta fase (3). Para além disto, outros fatores como por exemplo, recém-nascidos pré-termo ou com outra doença e os portadores heterozigotos apresentam níveis de 17-OHP que, muitas vezes, se sobrepõem aos dos recém-nascidos com HSRCNC, confundindo o diagnóstico (18).

Estas situações poderão condicionar excessos nas atitudes terapêuticas em doentes assintomáticos, com riscos de insuficiência supra-renal iatrogénica, ansiedade médica/parental e custos económicos sem clara vantagem para o doente (5). Não existem ainda estudos suficientes que permitam determinar o risco/ benefício da confirmação do diagnóstico de HSRCNC em recém-nascidos antes do aparecimento dos sintomas, e como tal, permanece por resolver esta situação (5,19).

6. Genética Molecular

As formas de HCSR clássicas e a não clássica estão associadas a distintos genótipos (2). Estes genótipos são caracterizados por diferentes níveis de atividade da enzima 21-hidroxilase, como já foi revelado por estudos *in vitro* (20-22). O gene que codifica esta enzima é um citocromo microsomal P450, chamado de *CYP21A2*, localizado no do cromossoma 6p21.3 no complexo HLA (2).

Pensa-se que o genótipo da forma clássica corresponde a uma mutação severa nos dois alelos do locus da 21-OH, que fica com uma atividade enzimática marcadamente reduzida e geralmente se associa a perda de sal por défice concomitante da aldosterona (2).

Os doentes com a forma não clássica têm, geralmente, mutações menos severas em ambos os alelos ou uma mutação severa mais uma mutação ligeira do *CYP21A2* (heterozigotos), o que permite que haja ainda alguma atividade enzimática da 21-OH e manifestações menos graves da doença (2,4).

Foram já identificadas 127 mutações no gene *CYP21A2*, responsáveis pela doença (5). A maior parte delas resulta de uma recombinação meiótica entre o gene funcionante *CYP21A2* e o seu gene homólogo não funcionante *CYP21A1P*. Este gene homólogo localiza-se próximo do funcionante na região HLA no cromossoma 6p21.3 (5).

Há então uma conversão génica que resulta na transferência de mutações deletérias presentes no pseudogene *CYP21A1P* para o gene *CYP21A2* (2,5). Para além deste mecanismo, parece haver um “*cross-over*” desigual durante a meiose, resultando em deleções de larga escala ao nível do DNA (2).

Das mutações já identificadas, cerca de 10 a 12 são mais comuns, sendo a maioria responsável pelas formas clássicas da doença. Estudos funcionais revelaram a presença de 0-5% de atividade enzimática residual nas formas clássicas (5,23). Já no caso dos doentes com

HCSR não clássica, estes estudos mostraram que existe cerca de 20-50% da atividade enzimática (5). Isto explica-se pelo fato da maioria destes doentes serem heterozigotos compostos para as mutações do *CYP21A2*.

A mutação *missense* V281L (exão 7) está presente em muitos dos casos de HCSRNC em, pelo menos, um dos alelos, sendo a mais frequente. Outras mutações *missense* que também podem estar presentes, embora menos comuns, são a *P30L* (exão 1), a *P453S* (exão 10) e a *R339H* (exão 8). As mutações *de novo*, já identificadas relacionadas com a doença são a *R369W* e a *I230T* (9,24).

O teste genético não deve ser considerado um teste diagnóstico de primeira linha em indivíduos com suspeita de HSRNC. Poderá ser útil quando está em causa uma futura gravidez, uma vez que pode identificar os casos de heterozigotos compostos que poderão ser portadores de alelos que codificam para formas graves de mutações do *CYP21A2* (5).

7. Correlação Genótipo/Fenótipo

A gravidade da doença correlaciona-se com a variação alélica do *CYP21A2* (2). Como muitos dos doentes são heterozigotos compostos para duas ou mais mutações do *CYP21A2*, é possível observar-se um grande espectro fenotípico da doença (2). Tratando-se de uma doença de transmissão recessiva, o fenótipo traduz geralmente a expressão menos severa do alelo afetado à qual corresponde a maior atividade residual enzimática (5).

O modo mais simples de correlacionar genótipo e fenótipo seria a determinação de quais as mutações carateristicamente encontradas em cada alelo da 21-OH (14). Contudo, a heterozigotia para as diferentes mutações limita este tipo de correlação.

Se relacionarmos a gravidade do compromisso enzimático com a expressão fenotípica, os vários estudos mostram uma concordância entre 79 e 98% (2,25,26). Encontramos geralmente uma boa discriminação entre genótipos graves e moderados, mas uma grande sobreposição entre os moderados e os que apresentam caraterísticas clínicas mais subtis. Alguns casos de não-concordância têm implicações no diagnóstico pré-natal e no aconselhamento genético (2).

Num estudo de *Maria I. New* (2), em 1502 doentes com diagnóstico geneticamente confirmado de HCSR, 440 tinham diagnóstico clínico de HCSRNC. Destes 440 doentes, em 438, o fenótipo clínico relacionava-se com o genótipo não clássico, havendo dois doentes nos quais isso não acontecia, demonstrado a existência de uma não concordância (2). Além disso, nove dos indivíduos tinham um genótipo indicativo da forma clássica sem, no entanto, a expressarem clinicamente: as mulheres não apresentavam ambiguidade genital e tinham os valores de 17-OHP dentro do espectro da forma não clássica (2). No entanto, são poucos os estudos em relação à concordância do genótipo com sinais clínicos específicos de hiperandrogenismo como o hirsutismo, o acne ou a baixa estatura (2).

Algumas explicações para a não concordância entre genótipo e fenótipo apontam para 1) um *continuum* na gravidade da doença, o que condiciona que quando esta se aproxima de um limite poderá ser classificada no outro; 2) uma mutação severa pode apresentar atividade enzimática marginal e permitir a sua compensação; 3) mutações enzimáticas com atividades diferentes nos doentes heterozigotos; 4) presença de novas mutações quando são pesquisadas apenas as conhecidas e 5) influência de fatores genéticos e ambientais para além da 21-OHD (7).

Um estudo realizado por *Bidet et al.* (14) comparou a expressão clínica e biológica de 161 mulheres com HCRSNC não relacionadas entre si. Quando se compararam os fenótipos do grupo A (mutação leve / leve) e B (mutação leve / grave), demonstrou-se que o fenótipo clínico não foi afetado pela presença de uma mutação grave (14). No entanto, os níveis basais da 17-OHP pós-estimulação com ACTH, assim como o nível basal de testosterona e androstenediona, eram significativamente mais elevados no grupo B do que no grupo A (14). Surpreendentemente, os quatro doentes do grupo C (mutação grave/ grave) apresentavam diferentes idades ao diagnóstico mas as suas características clínicas e biológicas não eram diferentes das dos Grupos A e B (14). Neste grupo C, uma das doentes revelou-se homozigota para a mutação I172N, que normalmente está associada à forma virilizante simples. Isto sugere que o *splicing* alternativo pode desempenhar um papel importante na manutenção de alguma atividade enzimática residual, sugerindo a implicação de outros fatores genéticos e/ou ambientais capazes de modular a expressão clínica e biológica da doença (14). Para além disto, a observação de formas da doença tanto sintomáticas como assintomáticas em familiares portadores das mesmas mutações enfatiza a existência de outros mecanismos na determinação da expressão fenotípica da doença (14).

A variedade na expressão clínica da doença pode depender, então, de outros fatores como 1) a diferente necessidade de cortisol em diferentes indivíduos e/ou situações, levando a

variações individuais na produção de androgénios; 2) diferentes vias de esteroidogénese favorecendo quer a degradação catabólica, quer a produção androgénica; 3) diferenças na sensibilidade da pele aos androgénios; ou 4) a existência de genes reguladores da atividade da 21-OH ou até genes com capacidade compensatória (27).

8. Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são a síndrome do ovário poliquístico, o hiperandrogenismo idiopático, o hirsutismo idiopático, a adrenarca precoce e a pubarca precoce.

a. Síndrome do ovário poliquístico

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é o principal diagnóstico diferencial da HCSRNC (2,4). A apresentação clínica das duas doenças pode ser inteiramente sobreponível.

A SOP é a doença endócrina mais comum nas mulheres pré-menopausicas, com uma prevalência de 6-7% em todo o mundo (4). Neste caso, a secreção excessiva e persistente de androgénios pela supra-renal, estimula a produção de estrogénios que aumentam a sensibilidade da hipófise à LHRH e a libertação de LH. Isto provoca uma disrupção no ciclo da libertação das gonadotrofinas, com consequências diretas nos ovários levando à formação de quistos ováricos (2,11). Estes quistos podem produzir androgénios autonomamente e comprometer a fertilidade (2,11).

Os critérios mais recentes, segundo a “The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the polycystic ovary syndrome” (28) definem esta síndrome como uma situação de hiperandrogenismo clínico (definido como hirsutismo) e/ou bioquímico em associação com pelo menos uma de duas condições: 1) irregularidades menstruais e/ou anovulação, 2) ovários poliquísticos, após exclusão de outras situações patológicas que também possam causar aumento de androgénios (28). Estas podem ser, a HSRNC, a síndrome de Cushing, tumores secretores de androgénios ou a hiperprolactinémia (2,4,28). Como engloba quadros clínicos muito diversos, esta definição tem sido amplamente debatida e é reconhecido que os critérios definidos possam evoluir após novos estudos e investigações (28).

Um estudo prospetivo realizado por *Escobar-Morreale et al.* (4) sobre a prevalência da HSRCNC em 270 mulheres com sinais e sintomas de hiperandrogenismo concluiu que 6 destas apresentavam um défice de 21-OH e nenhuma apresentou défice da 11- β -hidroxilase (4). A prevalência da HCSRNC nestas mulheres foi de 2,2%, o que coincide com a prevalência geral do défice de 21-OHD (4). O valor cut-off encontrado para o doseamento da 17-OHP basal sérica, na diferenciação entre SOP e HCSRNC foi de 17 ng/ml o que demonstrou 100% de sensibilidade e 88,6% de especificidade para a confirmação deste diagnóstico (4). Este doseamento é o elemento diferenciador das duas doenças, já que a clínica é muito semelhante (4,28).

b. Hiperandrogenismo idiopático

O hiperandrogenismo idiopático caracteriza-se por um aumento dos androgénios de causa desconhecida. Pode ser confundido com a HCSRNC porque a forma de apresentação clínica é semelhante.

Sanchón e Escobar-Morreale et al. (29) num estudo multicêntrico em mulheres pré-menopáusicas sobre a prevalência dos sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e alopecia) e as alterações funcionais do excesso de androgénios (SOP), concluíram que ambos têm uma elevada prevalência nas mulheres pré-menopáusicas. As prevalências do hiperandrogenismo idiopático e do hirsutismo idiopático encontradas foram semelhantes à da SOP, realçando a necessidade de mais estudos sobre a fisiopatologia, consequências para a saúde e implicações clínicas destas formas funcionais de excesso androgénico (29).

c. Hirsutismo idiopático

Após estabelecer o diagnóstico de hirsutismo é importante proceder à sua investigação etiológica (13).

Escobar-Morreale et al. (4) encontraram scores da escala de classificação do hirsutismo, das mulheres com HCSRNC semelhantes aos das que apresentavam hirsutismo e hiperandrogenismo idiopáticos. No entanto, as doentes que sofriam de HCSRNC ou de hiperandrogenismo idiopático tinham valores de androgénios mais elevados do que aquelas com hirsutismo idiopático (4,30,31). Para o diagnóstico diferencial, o elemento essencial é a determinação dos níveis de 17-OHP, bem como dos androgénios.

d. Adrenarca e pubarca precoces

A adrenarca precoce é uma situação não patológica na qual ocorre a secreção precoce de androgénios pela supra-renal. Pode manifestar-se por pubarca precoce sem gravidade clínica, mas esta pode ser um sinal de outras doenças.

Dado que a HCSRNC é uma patologia de evolução clínica imprevisível, muitos autores consideram que deve ser realizado um teste de estimulação adrenal a todas as crianças que se apresentem com o quadro de pubarca precoce (9). Este teste assegura 100% de sensibilidade no diagnóstico da doença mas é normal em mais de 80% dos casos, pelo que pode ser desnecessário se existirem alternativas à identificação da doença (9). Por isso, têm sido estudadas outras formas que permitam selecionar as crianças que devem ser submetidas ao teste da ACTH, evitando testes desnecessários mas sem que nenhum doente com HCSRNC fique por diagnosticar (9).

Num estudo realizado por *Armengaud et al.* (9) em 238 doentes com pubarca precoce, 4% apresentava HCSRNC. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos doseamentos do 11-desoxicortisol plasmático. Já o nível basal de 17-OHP, da $\Delta 4$ -A e da testosterona, eram todos significativamente mais elevados nas crianças com HCSRNC do que nas crianças com adrenarca precoce, com especial relevância para a 17-OHP, que se encontrava consideravelmente mais elevada (9). Neste estudo, um nível plasmático basal da

17-OHP superior a 2 ng/ml demonstrou ser 100% sensível e 99% específico no diagnóstico de HCSRNC, sugerindo que 99% dos testes com estimulação por ACTH poderiam ter sido evitados (9). Níveis de Δ 4-A plasmática superiores a 9,5 g/ml e de testosterona plasmática superiores a 1,5 ng/ml também se encontraram estatística e significativamente relacionados com a HCSRNC tendo, no entanto, um valor preditivo inferior ao da 17-OHP (9).

A seguinte tabela (Tab.2) resume as principais características clínicas encontradas nas várias situações que fazem diagnóstico diferencial com a HCSRNC.

Diagnósticos Diferenciais	HCRS Não-clássica	Síndrome dos Ovários Poliquísticos	Hiper-androgenismo idiopático	Hirsutismo Idiopático	Adrenarca Precoce	Pubarca Precoce
Hirsutismo	P	P	P	S	N	N
Oligo-amenorreia	P	P	P	N	N	N
Anovulação	P	P	P	N	N	N
Infertilidade	P	P	P	N	N	N
Acne quístico	P	P	P	N	N	N
Alopécia androgénica	P	P	P	N	N	N
Pubarca precoce	P	N	P	N	P	S

Tab.2 – sinais e sintomas presentes nos vários diagnósticos diferenciais da hiperplasia congénita da supra-renal não-clássica. S – presente; P – possível; N - não presente.

9. Tratamento

O tratamento necessita ser orientado em função da clínica e não das alterações bioquímicas. Em qualquer idade os benefícios face aos riscos devem ser ponderados (3).

A. Crianças e adolescentes

As orientações mais recentes são no sentido de se efetuar tratamento nas crianças que se apresentem com pubarca precoce ou de rápida progressão e com idade óssea avançada para a idade real, e nos adolescentes que apresentem sinais de virilização evidentes (3). Na presença de pubarca precoce sem idade óssea avançada, o tratamento pode ser adiado desde que se faça uma monitorização cuidadosa (3). As crianças assintomáticas não necessitam de tratamento (32).

O objetivo da terapêutica é proporcionar correta substituição dos esteróides em falta quando necessário, concomitantemente com a minimização dos valores das hormonas sexuais adrenais e dos efeitos iatrogénicos do excesso de GC (32).

O tratamento aconselhado é a hidrocortisona na dose de 10-15 mg por m² de superfície corporal, por dia, dividida em três doses diárias (3,32). Por vezes, pode ser necessária uma dose mais alta. O tratamento deve, por isso, ser individualizado. É importante utilizar a dose mínima necessária, pois o excesso de GC na infância compromete o crescimento linear (3,32). A utilização de outros GC mais potentes pode ter o mesmo efeito (3,32).

Para adolescentes mais velhos, pode preferir-se o recurso a GC de longa duração como a dexametasona ou a prednisona, devido à melhor comodidade posológica, já que são administrados em menor número de tomas diárias (33). A dexametasona é administrada uma vez por dia, na dose de 0,25 to 0,50 mg, preferivelmente antes de deitar (33). A prednisona é dada numa dose diária de 5 a 7,5 mg, dividida em duas tomas (33). É preciso ter em

consideração, que a sua maior potência e duração de ação, podem aumentar o risco de sobre-tratamento, restringindo o crescimento linear se administrados antes do encerramento das epífises ósseas (34,35). Contudo, já existem alguns estudos que indicam que a sua utilização não limita necessariamente o crescimento (33). Devido às incertezas ainda existentes sobre este efeito no crescimento, a hidrocortisona continua a ser o GC de primeira linha no tratamento de crianças e adolescentes (3,32).

Tipo de GC	Dose sugerida (mg/m²/dia)	Doses diárias
Hidrocortisona	10 - 15	3
Dexametasona	0.25 – 0.5	1 (antes de deitar)
Prednisona	5 - 7.5	2

Tab.3 – Glucocorticoides mais utilizados no tratamento da HCSRNC nas crianças e adolescentes (3).

Dada a faixa etária e o contínuo crescimento destes doentes, é obrigatória a realização de frequentes controlos das doses utilizadas (3). Por um lado, é importante evitar que possíveis excessos de GC causem um síndrome de Cushing iatrogénico; por outro é preciso ter em atenção que uma dose terapêutica demasiado baixa leve à aceleração da idade óssea ou à progressão dos sinais de virilização (3).

Nas doses habituais utilizadas do tratamento GC não é comum haver uma diminuição da mineralização óssea, pelo que não se recomenda que a sua avaliação por densitometria seja efetuada por rotina (3). No entanto, devem ser feitas recomendações para um aporte diário de

cálcio e de vitamina D, bem como exercício físico, adequados à idade para uma boa saúde óssea (3).

Adolescentes com irregularidades menstruais e acne beneficiam normalmente de tratamento glucocorticóide que resolve estes sintomas dentro de 3 meses (3). O hirsutismo, tal como nos adultos, tem um tratamento mais eficaz com contraceptivos orais e/ou fármacos com efeito antiandrogénico, sendo difícil de controlar com a terapêutica GC (3,12,13). Considera-se que estes tratamentos deverão ser efetuados apenas em ensaios clínicos aprovados e controlados em centros especializados (4).

Por vezes, pode acontecer que as crianças com HCSRNC não atinjam todo o seu potencial de crescimento, ficando com uma estatura final mais baixa relativamente à estatura alvo (3). Este défice no crescimento é, no entanto, muito menos evidente que no caso das formas clássicas. Alguns autores sugerem que o tratamento com hormona do crescimento ou com análogos de GnRH permite melhorar significativamente o seu potencial de crescimento (3,33).

B. Adultos

As indicações mais recentes para o tratamento da HCSRNC nos adultos recomendam que este seja efetuado em doentes sintomáticos que apresentem um importante hiperandrogenismo ou infertilidade, sendo que lhes deverá ser dada a hipótese de descontinuação da terapêutica se os sintomas resolverem (3).

A hidrocortisona é considerada o tratamento mais apropriado. No entanto, os GC de ação prolongada como a dexametasona e a prednisona são preferidos pois exigem menos tomas diárias (33). A dexametasona deve ser administrada numa dose de 0,25 a 0,75 mg ao deitar, a prednisona em doses de 5 a 7,5 mg e a prednisolona em doses de 4 a 6 mg/dia dividida em 2

tomas. Devem ser administradas na menor dose possível (33). Contudo, não existem estudos randomizados sobre o seguimento a longo prazo dos diferentes fármacos usados no tratamento da HSRCNC (2).

Tipo de GC de longa ação	Dose sugerida (mg/dia)	Doses diárias
Hidrocortisona	15 - 25	2 – 3
Prednisona	5 - 7.5	2
Prednisolona	4 – 6	2
Dexametasona	0.25 – 0.5	1

Tab.4 - Diferentes GC utilizados no tratamento da HCSRNC em adultos (3).

1. Mulheres

Os objetivos do tratamento são melhorar o acne quístico e o hirsutismo e controlar as irregularidades menstruais e a infertilidade (3,11,14).

a) Acne quístico

Esta situação resolve normalmente com o tratamento com dexametasona, 0,25mg por dia, ao deitar. O tratamento deve ser feito durante, pelo menos, 3 meses (3).

b) Oligoamenorreia

Se a mulher não pretende engravidar, é preferível a utilização de contraceptivos orais em vez de glucocorticoides para o controlo dos ciclos menstruais, pois embora os GC restabeleçam o ciclo ovulatório, não permitem a contraceção e estão associados a importantes riscos e efeitos secundários. (33).

c) Hirsutismo

Há duas opções para o tratamento do hirsutismo: terapêutica farmacológica ou métodos diretos de remoção do pelo (12,13).

A terapêutica farmacológica difere consoante a mulher pretenda ou não engravidar e a resposta ao tratamento é muito variável, sendo dependente de cada indivíduo (12,13). Nas mulheres que não querem uma gravidez, o tratamento deve ser feito com contraceptivos orais (13). O emprego de fármacos anti-androgénicos (Tab. 5) deve sempre ser acompanhado do uso de contraceção adequada. Está contra-indicada a sua utilização isoladamente devido aos potenciais efeitos teratogénicos (13). Se a mulher não pode ou não deseja a gravidez, pode ser usada tanto a terapêutica com anovulatórios como com drogas antiandrogénicas (13). No caso especial das doentes com HCSRNC, o uso de GC também pode ser benéfico caso haja uma resposta insatisfatória aos contraceptivos orais e/ou aos fármacos antiandrogénicos, caso não os tolerem ou queiram induzir a ovulação (13).

Fármaco	Dose (mg)	Ação	Efeitos secundários
Acetato de Ciproterona	10-100 (nos primeiros 10 dias do ciclo menstrual)	Progestativo Inibidor dos recetores androgénicos Inibidor da 5- α -redutase	Bem tolerado
Espironolactona	100-200	Antagonista aldosterona Inibidor dos recetores androgénicos Inibidor da 5- α -redutase	Irregularidades menstruais Hipotensão Hipercaliémia
Flutamida	62.5-500	Inibidor dos recetores androgénicos	Hepatotoxicidade
Finasterida	2.5-5	Inibidor da 5- α -redutase tipo 2	

Tab.5 - Principais fármacos antiandrogénicos utilizados no tratamento de mulheres com hirsutismo. Todos têm eficácia semelhante. (12)

Em relação aos vários progestativos que compõem os anticoncepcionais orais disponíveis para tratamento do hirsutismo, parece haver vantagens no uso dos que têm atividade antiandrogénica (drospirenona e acetato de ciproterona) relativamente aos que possuem atividade androgénica mínima (desogestrel e norgestimate) ou moderada (levonorgestrel) (12).

A dose de etinilestradiol, variável entre 20 e 35 ug por anovulatório, parece não condicionar diferentes resultados no tratamento do hirsutismo e, como tal, poderão ser usadas as de baixa dose, reduzindo o risco cardiovascular destes fármacos (12).

Recentemente surgiram alguns estudos que evidenciam que a drospirenona se associa a maior incidência (até 3 vezes) de fenómenos de tromboembolismo venoso comparativamente ao levonorgestrel. Em 2012 a US Food and Drug Administration (FDA) emitiu um parecer em que não aconselha a suspensão do fármaco mas sugere que seja avaliado este risco antes da medicação ser instituída (36-38). Uma atitude semelhante foi tomada pela European Medicines Agency (EMA) em 2011 (39).

As medidas cosméticas de correção do hirsutismo complementam a terapêutica médica e podem ser realizadas antes e durante a mesma, enquanto se espera pelos seus resultados, dado que é uma terapêutica com resultados a longo prazo (13). Pode optar-se pela descoloração, pela depilação com lâmina ou com cera, pelos cremes depilatórios ou pela electrólise (13). Recentemente surgiram também os métodos de depilação a laser ou com luz pulsada, capazes de destruir o folículo piloso “definitivamente” (13).

Pode ser ainda recomendado o uso dum pomada com 13.9% de eflornitina para aplicação tópica na face (13). A sua utilização noutros locais não é aconselhada devido aos possíveis efeitos adversos da sua absorção sistémica (13).

Para qualquer um dos tratamentos farmacológicos, recomenda-se um período de pelo menos 6 meses de terapia contínua antes de se mudar a dose ou a medicação (13). Idealmente,

a verificação da resposta ao tratamento deverá ser feita apenas após um ano de medicação (3,12,13).

d) Infertilidade

Embora a fertilidade se encontre claramente reduzida em doentes com a forma clássica da doença, existem evidências de que o tratamento com glucocorticoides não é essencial para a fertilidade nas doentes com a forma não clássica (3,11,40). É difícil estabelecer conclusões definitivas sobre a necessidade de terapêutica glucocorticóide em todas as mulheres com HCSRNC, embora se demonstre haver benefícios em mulheres inférteis ou com história prévia de aborto espontâneo (3,11).

Utiliza-se normalmente a dexametasona como o fármaco de primeira linha na indução da ovulação (3,33). Quando esta não é eficaz, pode ser tentada a administração de citrato de clomifeno cuja ação anti-estrogénica interrompe o feedback positivo exercido pela contínua estimulação da hipófise (3,33).. O recurso a outras técnicas de reprodução medicamente assistida pode também ser necessário (33,41).

Se a mulher não procura mais a fertilidade, pode descontinuar-se o tratamento. Os sinais de hiperandrogenismo podem persistir, requerendo terapêutica contínua, embora não necessariamente com glucocorticoides (33).

2. Homens

a) Tumores Testiculares de Restos Adrenais e Oligospermia

Os tumores testiculares de restos adrenais em homens com HCSR clássica variam na sua frequência entre os vários estudos, aumentam com a idade e são causa de infertilidade. Parecem ser raros na forma não-clássica (3).

Nos poucos estudos referentes ao tratamento de homens com tumores testiculares de restos adrenais ou oligospermia foi utilizada a dexametasona, 0,75mg por dia, ao deitar. Esta dose foi posteriormente reduzida devido ao aparecimento de sintomas cushingóides (42-44). Verificou-se num estudo de *Claahsen-van der Grinten et al.* (45) que a remoção cirúrgica de massas testiculares em 8 homens com HCSR clássica não normalizou a contagem de espermatozóides. São necessários mais estudos com o objetivo de definir a altura óptima para a realização da cirurgia em homens com HCSR clássica e não-clássica, assim como a melhor fase para a introdução do tratamento GC nos doentes com HCSRNC (33).

Não se recomenda o tratamento profilático com GC em indivíduos adultos do sexo masculino com HCSRNC, a não ser que apresentem massas testiculares suspeitas ou oligospermia e quando a fertilidade é procurada (3,33). Após a resolução dos sintomas, a terapêutica pode ser descontinuada (33).

Não há evidência de défices clinicamente significativos de cortisol ou de crises adrenais na HCSRNC, pelo que não se sugere que adultos previamente não tratados façam profilaxia em situações de grande stress, a não ser que tenham já demonstrado uma resposta insuficiente de cortisol durante o teste de estimulação com ACTH (3,33,46).

10. Monitorização do tratamento

Ainda não estão bem estabelecidos os *standards* de monitorização da terapêutica na HCSR clássica e não-clássica (3). A melhoria dos sinais e sintomas clínicos parece ser o melhor parâmetro de controlo.

Globalmente, devido aos possíveis efeitos do sub e sobre-tratamento com GC, recomenda-se uma monitorização apertada da terapêutica que inclua, pelo menos, um exame físico anual com os doseamentos hormonais adequados: concentrações séricas de 17-OHP, DHEA-sulfato, androstenediona e testosterona (3,33). Nas crianças e adolescentes, é necessária uma vigilância mais apertada tendo por objetivo o controlo da velocidade de crescimento e dos sinais de virilização (3).

Não estão estabelecidos os níveis ótimos de 17-OHP e de androstenediona a ser restabelecidos pelo tratamento. Pretende-se que haja normalização dos níveis de androstenediona, testosterona e DHEA-S (5). Sabe-se que os níveis de testosterona nos homens reflectem mais a função gonadal do que a função adrenal, não podendo ser utilizados para controlo do tratamento (3). A normalização da 17-OHP parece traduzir um excesso de dose utilizada e apenas deve ser tentada quando se pretende a fertilidade (5). Ainda assim, nos homens, a redução dos níveis de 17-OHP sérica para níveis ligeiramente superiores aos normais é um bom índice de sucesso terapêutico, sendo o objetivo principal, a normalização dos sintomas (33).

O sobre tratamento com GC pode levar ao aparecimento de uma síndrome de Cushing iatrogénica (3,5,33). É muito importante uma monitorização adequada de modo a serem evitadas algumas situações patológicas decorrentes desta terapêutica, com especial atenção para a osteoporose (3,47) e a hipertensão arterial (3). Por outro lado, doses demasiado baixas levam ao tratamento inadequado do excesso androgénico (33).

11. Gravidez

Embora a fertilidade na forma clássica esteja diminuída (48,49), tal não parece acontecer na forma não clássica (2).

Num estudo multicêntrico retrospectivo, encontrou que 68% de 203 gravidezes entre 101 mulheres com HSRCNC, esta ocorreu antes do diagnóstico, sugerindo que o tratamento possa não ser necessário para a fertilidade (40).

Por outro lado, a taxa de abortamentos espontâneos nas mulheres com HCSRNC sem tratamento glucocorticoide, num estudo de *M. Bidet et. al.* (11) foi de 19,4%, revelando-se significativamente superior à da população em geral (cerca de 10-15%) e foi relacionada com deficiências na proliferação do endométrio e na implantação do óvulo (11). Este estudo salientou a importância de uma correta instituição da terapêutica em mulheres com HCSRNC que querem engravidar pois o número de abortamentos espontâneos foi comprovadamente menor (11).

Face aos estudos publicados é difícil tirar conclusões quanto à necessidade de terapêutica com GC em todas as mulheres com HSRCNC. Parece que este será vantajoso naquelas que apresentem infertilidade ou história de abortamentos de repetição (3).

Em mulheres grávidas, cujo feto é do género feminino, ou seja, que apresenta alto risco de exibir virilização, considera-se a hipótese de usar dexametasona em alta dose na fase inicial da gravidez, antes das primeiras 10 semanas, até a confirmação da mutação e do sexo ser possível (50,51). Esta pode ser feita por biópsia das vilosidades coriônicas ou por amniocentese entre as 10 e 13 semanas de idade gestacional. O objetivo é que a dose de GC suprima os níveis de ACTH maternos e que com esta medida não haja estimulação da supra-renal fetal e aumento dos androgénios com conseqüente virilização do feto do sexo feminino em risco.

Este tratamento não é consensual, uma vez que todos os fetos estão expostos a altas doses de GC até ao diagnóstico definitivo e o risco de uma doente com HSRCNC ter um filho com a forma clássica é relativamente baixo (2,5%) (40). O risco de apresentar a mutação está presente em apenas 1/8 fetos e a exposição dos restantes 7 fetos poderia ser evitável (52). Desconhece-se ainda qual o efeito desta terapêutica no desenvolvimento do cérebro destas crianças. Para além disso, a gestante apresenta risco elevado de síndrome de Cushing iatrogénico e de intolerância à glicose (53).

Num estudo realizado por Maria I. New (54), realizado em 595 gravidezes, com vista a estabelecer o diagnóstico pré-natal em indivíduos com HCSRNC, verificou-se que os recém-nascidos do sexo feminino se apresentavam sem alterações dos genitais externos, quer tivesse sido administrada dexametasona, ou não, à mãe durante a gravidez (54).

Recomenda-se que a mulher grávida de um casal que desconhece o seu genótipo, não seja submetida a tratamento supressivo com dexametasona, exceto no caso de ter tido um filho com alguma das formas clássicas. Os casais que o desejarem fazer deverão ser incluídos em estudos de investigação aprovados (3).

12. Aconselhamento Genético

Para a HCSRNC, estima-se que cerca de dois terços dos doentes sejam heterozigotos compostos, sendo portadores de um alelo que causa a forma clássica e de um outro responsável pela forma não-clássica (3). A mutação mais leve é que determina o fenótipo. Assim, um progenitor com HCSRNC tem uma probabilidade de 1:240 de ter um filho com a forma clássica da doença. Contudo, numa análise retrospectiva de 162 crianças filhas de mães com HCSRNC, o risco foi de 2,5% (3,40). *Bidet et al.* (14) encontraram uma incidência combinada de mutações leves e severas de 8% nos parceiros de um grupo de doentes com HCSRNC, sugerindo um risco muito maior de ter filhos com HCSR de qualquer das formas.

Vários estudos reportaram que cerca de 27-76% das mulheres com HCSRNC são portadoras de uma mutação grave no gene *CYP21A2* (14).

Por isso, e considerando o elevado número de heterozigotos para a mutação, é importante que quando se faz o diagnóstico da HCSRNC se realize uma posterior genotipagem tanto da mulher como do parceiro, com o objetivo de se identificarem mutações graves, caso existam, e assim se evitar o nascimento de crianças com HCSR da forma clássica (14).

13. Psicobiologia

A HCSRNC parece afetar determinados domínios psicossociais, provavelmente devido ao efeito do elevado nível de androgénios sobre o cérebro e/ou por reações psicossociais aos sintomas clínicos de hiperandrogenismo (2).

Num estudo recente, *Meyer-Bahlburg et al.* (55,56) demonstraram uma pequena mas significativa masculinização/desfeminização em várias áreas do comportamento relacionado com o género em mulheres com HCSRNC quando comparadas com mulheres controlo. Estas alterações estavam, no entanto, menos presentes quando comparando com o grupo com HCSR clássica (55,56). Da mesma forma, um artigo recente sobre a orientação sexual em mulheres com HCSR clássica e não-clássica em função da exposição pré-natal aos androgénios, indicou que um número significativamente maior de mulheres com HCSRNC tinha orientação homo ou bissexual (55,56). No entanto, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, havendo dúvidas sobre a sua representatividade em relação a outras doentes com a forma não-clássica (9).

Verificou-se que como as doentes com a forma não-clássica não são submetidas a tratamento tão precocemente quanto as que têm a forma clássica, o diagnóstico e controlo hormonal são geralmente tardios, o que pode predispor-las, logo à partida, a uma exposição mais prolongada aos androgénios (3). Contudo, a função sexual destas doentes não diferiu da das mulheres do grupo controlo, enquanto que nas que têm a forma clássica, esta função se encontrava afetada (57).

Quanto às várias apresentações clínicas da HCSRNC, nomeadamente o hirsutismo, sendo uma das queixas estéticas mais frequentes entre as mulheres jovens, influencia significativa e negativamente a sua qualidade de vida (12,13). A infertilidade, está relacionada diretamente

com a auto-estima e com a integração psicossocial (5). Os recentes avanços nas áreas cirúrgica, médica e psicológica têm permitido a resolução ou melhoria destes problemas (5).

Devido à grande variabilidade individual nas formas de lidar com a doença, considera-se a análise da qualidade de vida um assunto tão importante quanto a perceção do prejuízo funcional causado pela doença, quando se trata de avaliar os resultados da abordagem clínica (13). Por isso, as guidelines mais recentes sugerem o desenvolvimento, avaliação e implementação de questionários sobre a sua qualidade de vida dos doentes após tratamento, em estudos a longo-prazo e na prática clínica corrente (13).

CONCLUSÃO

Os sinais de hiperandrogenismo são um motivo frequente de preocupação que levam a doente à procura de um especialista. São sinais que não condicionam grande morbidade, sendo, no entanto, causadores de diminuição de qualidade de vida. Uma correta investigação etiológica é importante para que o tratamento e controlo desses sinais seja eficaz, como no caso da HCSRNC. Assim, podem ser evitados avultados gastos em terapias mais complexas se for feito o diagnóstico correcto e implementada a terapêutica mais adequada.

O hirsutismo, o acne e as alterações menstruais podem ser melhorados com glucocorticoides, anticoncepcionais orais e/ou antiandrogénios, fármacos que com menor custo/benefício do que outras técnicas como a fotodepilação a laser, para o hirsutismo, por exemplo. No entanto, pelo fato de se estabelecer a etiologia e introduzir o tratamento da doença, não significa que se excluam estas técnicas. Estas podem ser utilizadas como adjuvantes ao tratamento, já que em alguns casos os efeitos demoram a manifestar-se.

No decurso da investigação de um caso infertilidade também pode ser feito o diagnóstico de HCSRNC. Aqui, como nas outras apresentações da doença, o estabelecimento da terapêutica recomendada também não exclui o recurso a técnicas de fertilização artificiais. Contudo, a probabilidade de resolver o quadro e de não ser necessária a utilização destes métodos mais dispendiosos é maior.

Em suma, a HCSRNC é uma doença amplamente sub-diagnosticada que causa uma variedade de sinais e sintomas de hiperandrogenismo, que são facilmente tratáveis com terapêutica glucocorticóide, com contraceção oral e/ou com antiandrogénicos.

A genotipagem é um método de estudo bastante acessível hoje em dia e facilita muito o diagnóstico da doença. Esta maior disponibilidade dos métodos de análise ao ADN poderá encorajar as populações em risco a procurar o diagnóstico e tratamento adequados. Em certas

etnias como os judeus Ashkenazi, nos quais a prevalência da doença é maior, o seu diagnóstico molecular deverá ser considerado.

Por último, como esta é frequente e o tratamento é barato e eficaz, é importante que os médicos tenham consciência da mesma, suspeitando quando o doente se apresenta com sinais de hiperandrogenismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart P: The adrenal cortex. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12ª edição. Saunders Elsevier. 2011;523-532.
2. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(11):4205–14.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(9):4133–60.
4. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(2):527–33.
5. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2010, 2010:625105.
6. Vieira A, Paiva S, Baptista C, Ruas L, Silva J, Carrilho F, et al. Hiperplasia Congénita da Supra-renal de Expressão Tardia por deficiência de 21-hidroxilase Revisão da Literatura e Estudo Genético Preconcepção de Cinco Casais. Acta Médica Portuguesa. 2011;24(1):99–110.
7. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Ver. 2000; 21:245.
8. <http://www.medwave.cl/casos/pediatriaSanBorja/agosto2006/index.act>
9. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(8):2835–40.
10. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:582–589.
11. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-

hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1182–90.

12. Martin K, Chang RJ, Ehrmann D, Ibanez L, Lobo R, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1105–20.

13. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2012;18(2):146–70.

14. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1570–8.

15. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983, 57:320-326.

16. Pall M, Azziz R, Beires J, and Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility*. In press.

17. White, PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009, 5(9):490–498.

18. Therrell Jr BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998, 101(4):583–590.

19. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie LM, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest*. 1992;90:584–595.

20. Mornet E, Crete P, Kuttann F, Raux-Demay MC, Boue J, White PC, Boue A. Distribution of deletions and seven point mutations on CYP21B genes in three clinical forms of steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1991, 48:79–88.

21. Higashi Y, Hiromasa T, Tanae A, Miki T, Nakura J, Kondo T, Ohura T, Ogawa E, Nakayama K, Fujii K. Effects of individual mutations in the P-450 (C21) pseudogene on the

P-450 (C21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem.* 1991;109:638–644.

22. Miller WL. Clinical review 54: genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994, 78(2):241-246.

23. Tardy V, Menassa R, Sulmont V, et al. Phenotype-genotype correlations of 13 rare *CYP21A2* mutations detected in 46 patients affected with 21-hydroxylase deficiency and in one carrier. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010;95(3):1288-1300.

24. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992, 90:584-595.

25. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2322–2329.

26. Zhou Z, Agarwal VR, Dixit N, Wite PC, Speiser PW. Steroid 21-hydroxylase expression and activity in human lymphocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 1997;127:11–18.

27. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility.* 2009:456–88.

28. Sanchón R, Gambineri A, Alpanés M, Martínez-García M, Pasquali R, Escobar-Morreale HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Human Reproduction.* 2012;0(0):1–8.

29. Carmina E. Mild androgen phenotypes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:207–220.

30. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000;21: 347–36.

31. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1635–1639.

32. www.uptodate.com

33. Miller WL. Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:241.

34. Young MC, Hughes IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65:312.

35. US Food and Drug Administration. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Label Change-Products may be associated with a higher risk for blood clots. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm299605.htm> (Accessed on April 17, 2012).

36. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011; 342:d2139.

37. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342:d2151.

38. European Medicines Agency. PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters, January 2012 - Issue number: 1201. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf (Accessed on April 17, 2012).

39. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3451–3456.

40. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:207.

41. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril*. 1987; 47:664.

42. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril*. 1983; 40:809.

43. Cunnah D, Perry L, Dacie JA, et al. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 30:141.

44. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:612.
45. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10:77.
46. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjold A, Hagenfeldt K, Thoren M. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4643–4649.
47. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders- Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:289–296.
48. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:810–815.
49. M. David and M. G. Forest. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Pediatrics.* 1984;105(5):799–803.
50. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001;86(12):5651–5657.
51. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *Journal of Urology.* 1999;162(2): 537– 540.
52. Pang S, Clark AT, Freeman LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992;75(1):249–253.
53. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera M, Goseco A, Lin-Su K, Putnam A, Wei J, Wilson R. Update: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies. *Endocrinologist.* 2003; 13:233–239.
54. Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Baker S, Ehrhardt A, New M. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav.* 2006;35:667-684.

55. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, and New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Archives of Sexual Behavior*. 2008, 37(1):85–99.

56. Meyer-Bahlburg H, Baker S, Dolezal C, Khuri J, New MI. Variation of sexual functioning with subtype and surgical history in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Res*. 2005;64(Suppl 1):331–332.87