



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARCO ANTÓNIO LOURO FERNANDES**

***HIPERPLASIA SUPRA-RENAL CONGÉNITA CYP21 NA  
CRIANÇA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DRA. MARIA MARGARIDA SANTOS ANTUNES CATARINO BASTOS FERREIRA  
PROF. DOUTORA MANUELA REBELO CARVALHEIRO**

**MARÇO/2012**

**HIPERPLASIA SUPRA-RENAL CONGÉNITA CYP21 NA CRIANÇA**

Marco António Louro Fernandes

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Número de aluno: 2006016560

Data de nascimento: 1986/07/15

Naturalidade: Maceira, Portugal

Morada: Rua da Cumeira nº 2, Maceirinha 2405-026 Maceira LRA

E-mail: marco.antonio@hotmail.com

## **AGRADECIMENTOS**

À Dr.<sup>a</sup> Margarida Bastos e à Prof. Doutora Manuela Carvalheiro, que orientaram a realização deste trabalho, pela sua disponibilidade, incentivo e vontade de ensinar.

A todos os docentes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra que se empenharam na minha formação, bem como a todos os médicos dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Hospital Pediátrico de Coimbra que voluntariamente me ensinaram a arte da Medicina.

A minha mãe, meu pai e minha irmã, que comigo partilham a vida.

A meus amigos, que preenchem os meus dias.

A meus professores, que em 23 anos de escola me ensinaram a amar a sabedoria.

**RESUMO**

A hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2 é uma doença autossómica recessiva provocada por mutações deletérias do gene *CYP21A2*. Estas condicionam uma redução na função do enzima esteroideogénico CYP21A2, o que provoca um hipocortisolismo com consequente ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, uma hiperplasia funcional do córtex suprarrenal e desvio dos percursos enzimáticos acumulados para a síntese de androgénios corticais.

A gravidade das suas manifestações clínicas é bastante variável, de acordo com a mutação subjacente, correspondendo por isso a um espectro de sintomas. Agrupamos os fenótipos desta doença em 3 variantes: perdedora de sal, virilizante simples e não-clássica. As duas primeiras associam-se à virilização do feto feminino (em grau variável) por hiperandrogenismo pré-natal. A variante perdedora de sal tem também associado um défice mineralocorticóide, que pode provocar no recém-nascido uma crise adrenal potencialmente fatal. A forma não-clássica é de manifestação mais tardia, apresentando-se geralmente com sinais de hiperandrogenismo durante a infância ou no início da idade adulta. Todas as variantes são potencialmente deletérias para o crescimento da criança, pois o hiperandrogenismo promove uma aceleração prematura do crescimento e encerramento precoce das epífises.

O tratamento pré-natal desta doença é possível, onde se pretende evitar a virilização do feto do sexo feminino.

Em alguns países está implementado o rastreio neonatal da hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2, o que permite a deteção precoce dos indivíduos afetados para uma intervenção mais eficaz.

O diagnóstico é laboratorial, e faz-se perante uma suspeita clínica. Os marcadores mais importantes são a 17-hidroxiprogesterona e a androstenediona, utilizando-se a atividade plasmática da renina para o diagnóstico da variante perdedora de sal.

O tratamento da hiperplasia suprarrenal congénita na criança tem como objetivos substituir as hormonas em falta, impedir o hiperandrogenismo e prevenir crises adrenais. A administração do glicocorticóide sintético hidrocortisona diminui a libertação de adrenocorticotrofina pela hipófise permitindo assim controlar a produção cortical de androgénios. É também utilizado o corticóide sintético 9 $\alpha$ -fludrocortisona como substituição mineralocorticóide. Existem outros fármacos e diferentes formulações em estudo.

A genitoplastia é uma atitude terapêutica cirúrgica a considerar na virilização severa do feto feminino.

No adulto os objetivos do tratamento incluem evitar o hiperandrogenismo e infertilidade na mulher, e prevenir tumores testiculares no homem.

**Palavras-chave:** córtex suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita, CAH, CYP21A2, esteroidogénese, virilização, glicocorticóide, mineralocorticóide, crise adrenal, hiperandrogenismo.

**ABSTRACT**

The congenital adrenal hyperplasia CYP21A2 is an autosomal recessive disorder caused by deleterious mutations of the *CYP21A2* gene. These mutations cause a reduction in the activity of the steroidogenic enzyme CYP21A2, causing a hypocortisolism that activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with consequent functional adrenal cortex hyperplasia and deviation of precursor molecules to the synthesis of cortical androgens.

The severity of clinical manifestations varies according to the underlying mutation, and therefore these patients can present a spectrum of symptoms. The different phenotypes are grouped in three variants: salt wasting, simple virilizing and non-classical. The first two are associated with virilization of female fetus (in various degrees) by prenatal hyperandrogenism. The salt-wasting variant is also associated with a mineralocorticoid deficit, which can cause a life-threatening adrenal crisis in the newborn. The non-classical manifestation presents itself later in life, usually with signs of hyperandrogenism during childhood or early adulthood. All variants are potentially harmful to the child's growth since the hyperandrogenism in childhood promotes an acceleration of growth and early closure of the epiphysis.

The diagnosis and prenatal treatment of this disease is possible, and aims to prevent virilization of the female fetus.

Some countries implement neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia CYP21A2, which allows early detection of affected individuals and therefore a more effective intervention.

The diagnosis is laboratorial, and is used to confirm a clinical suspicion. The most important markers are 17-hydroxyprogesterone and androstenedione. The plasma renin activity is used for the diagnosis of the salt wasting variant.

The treatment of congenital adrenal hyperplasia in children aims to replace the missing hormones, prevent adrenal crises and prevent hyperandrogenism. Administration of the synthetic glucocorticoid hydrocortisone decreases the release of pituitary adrenocorticotropin thereby controlling the production of cortical androgens. The synthetic steroid 9 $\alpha$ -fludrocortisone is used as mineralocorticoid replacement. There are different formulations and other drugs being studied.

In the severe virilization of the female fetus the genitoplasty is a therapeutic approach to consider.

In the adult treatment goals include avoiding hyperandrogenism and infertility in women, and preventing testicular tumors in man.

**Key words:** adrenal cortex, congenital adrenal hyperplasia, CAH, CYP21A2, steroidogenesis, virilization, glucocorticoid, mineralocorticoid, adrenal crisis, hyperandrogenism.

**ÍNDICE**

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	10
<b>3. DESENVOLVIMENTO</b> .....	11
<b>PARTE 1 – FISIOLOGIA E EMBRIOLOGIA</b> .....	11
<b>I. Os genes <i>CYP21</i></b> .....	11
<b>II. A glândula suprarrenal</b> .....	12
<b>a. No adulto</b> .....	12
<b>b. No feto e na criança</b> .....	19
<b>c. Ação das hormonas esteróides</b> .....	20
<b>III. A diferenciação sexual humana</b> .....	24
<b>a. Embriologia do sistema reprodutor</b> .....	24
<b>b. Puberdade</b> .....	27
<b>PARTE 2 – A CAH CYP21A2</b> .....	29
<b>I. Epidemiologia</b> .....	29
<b>II. Fisiopatologia</b> .....	30
<b>III. No feto e no recém-nascido</b> .....	33
<b>a. Manifestações clínicas</b> .....	33
<b>b. Aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal</b> .....	38
<b>c. Diagnóstico do recém-nascido</b> .....	43
<b>d. Tratamento pré-natal</b> .....	45
<b>e. Genitoplastia</b> .....	48
<b>f. Tratamento e prevenção das crises adrenais</b> .....	50
<b>IV. Na criança</b> .....	52
<b>a. Manifestações clínicas</b> .....	52
<b>b. Diagnóstico</b> .....	55
<b>c. Tratamento crónico</b> .....	57
<b>d. Monitorização</b> .....	61
<b>e. Tratamento de stresse</b> .....	62
<b>f. Tratamentos experimentais</b> .....	63
<b>V. No adolescente e no adulto</b> .....	68
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	70
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....	72



## 1. INTRODUÇÃO

A hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) é a causa mais comum de ambiguidade genital no recém-nascido, tendo na sua origem um défice do enzima CYP21A2 em 90 a 95% dos casos. Esta entidade foi inicialmente descrita no século XIX, mas o conhecimento da sua fisiopatologia só foi possível no século XX, quando se identificou a natureza recessiva da CAH CYP21A2 e o defeito enzimático que está na sua origem (White e Speiser, 2000).

As alterações da esteroidogénese nos doentes com CAH CYP21A2 levam a que o seu córtex suprarrenal não consiga sintetizar cortisol adequadamente. O hipocortisolismo, por sua vez, estimula o hipotálamo e a hipófise a produzirem hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e hormona adrenocorticotrófica (ACTH), respetivamente. Esta última atua no córtex suprarrenal, provocando a hiperplasia funcional característica desta patologia. Como a esteroidogénese é imperfeita, há acumulação de precursores esteróides (exacerbada pela ACTH), que sendo desviados para a produção de androgénios corticais provocam sinais de hiperandrogenismo. Em formas graves da doença, existe também um défice mineralocorticóide que pode colocar em risco a vida dos doentes (White e Speiser, 2000).

A descoberta da hidrocortisona como tratamento da CAH CYP21A2 nos anos 50 permitiu a melhoria significativa da qualidade de vida nestes doentes. Outras conquistas mais recentes, como o rastreio neonatal, o diagnóstico pré-natal ou a genitoplastia tornam possível uma abordagem mais eficaz da CYP21A2. No entanto, e apesar de todos os avanços na compreensão e tratamento desta patologia, ainda há crianças com CAH que não têm um desenvolvimento normal, e também adultos cuja doença é complicada por síndrome de Cushing iatrogénico, hiperandrogenismo ou infertilidade (Merke e Bornstein, 2005).

A CAH CYP21A2 é por isso um assunto atual e pertinente, de uma riqueza fisiopatológica e terapêutica que justificam o seu estudo.

## 2. OBJETIVOS

Apesar da CAH CYP21A2 ser uma entidade nosológica relativamente comum (com uma prevalência estimada de 1 em 14000 na população geral) a compreensão da sua fisiopatologia e da sua abordagem terapêutica sofreram evoluções importantes nos últimos anos.

Assim, este trabalho pretende rever o conhecimento atual sobre a hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2 na criança, principalmente nas seguintes áreas:

- Fisiopatologia
- Genética molecular e tratamento pré-natal
- Manifestações clínicas
- Tratamento durante a infância

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### PARTE 1 – FISIOLOGIA E EMBRIOLOGIA

A CAH CYP21A2 é uma doença que resulta de alterações importantes do gene *CYP21A2*, e que condiciona alterações patológicas no córtex suprarrenal e na diferenciação sexual humana, pelo que o estudo destes temas é indispensável para a sua compreensão.

#### I. Os genes *CYP21*

O gene *CYP21A2* codificam um enzima com 495 aminoácidos, o CYP21A2 (citocromo P450, família 21, subfamília A, polipeptídeo 2) (Krone et al., 2009). O CYP21A2 pertence à família de oxidases do CYP, sendo reduzido pelo NADPH através da P450 oxireductase (POR). Na célula, localiza-se no retículo endoplasmático (Stewart e Krone, 2011).

O gene *CYP21A2* localiza-se na região HLA grupo II no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3), a uma distância de 30 kbp do seu pseudogene não funcional *CYP21A1P*, com o qual apresenta elevada homologia (95%) (Skordis et al., 2011). Cada um deles está inserido num módulo RCCX, composto por 4 genes: *RP-C4-CYP21-TNX*. O gene *CYP21A1P* é o mais telomérico, fazendo parte do conjunto *RP1-C4A-CYP21A1P-TNXA*. Já o gene *CYP21A2* insere-se no conjunto *RP2-C4B-CYP21A2-TNXB*. É possível a existência de haplótipos monomodulares ou trimodulares (Krone et al., 2009).

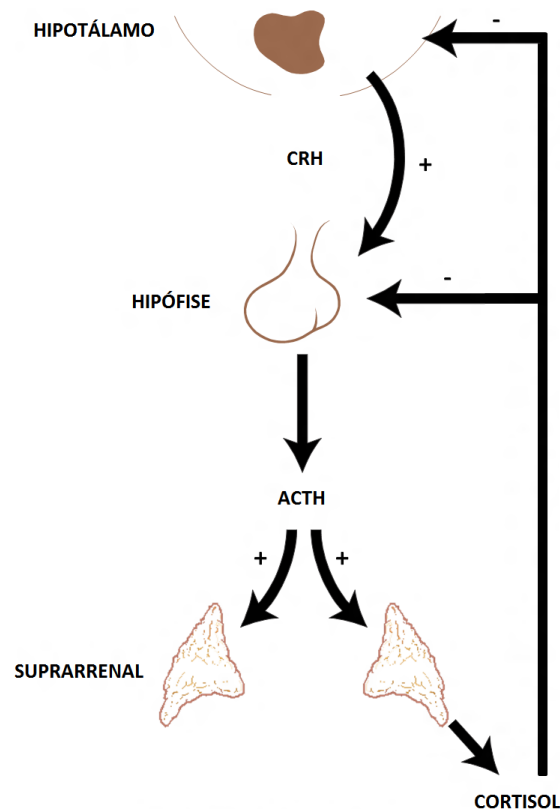
Os genes *CYP21* contêm 10 exões e cerca de 3,4 kb, sendo os seus nucleótidos idênticos em 98% ao nível dos exões e em 96% ao nível dos intrões (apresentam portanto uma diferença de apenas 88 ou 89 bases) (Krone et al., 2009; Miller e Auchus, 2011).

## II. A glândula suprarrenal

### a. No adulto

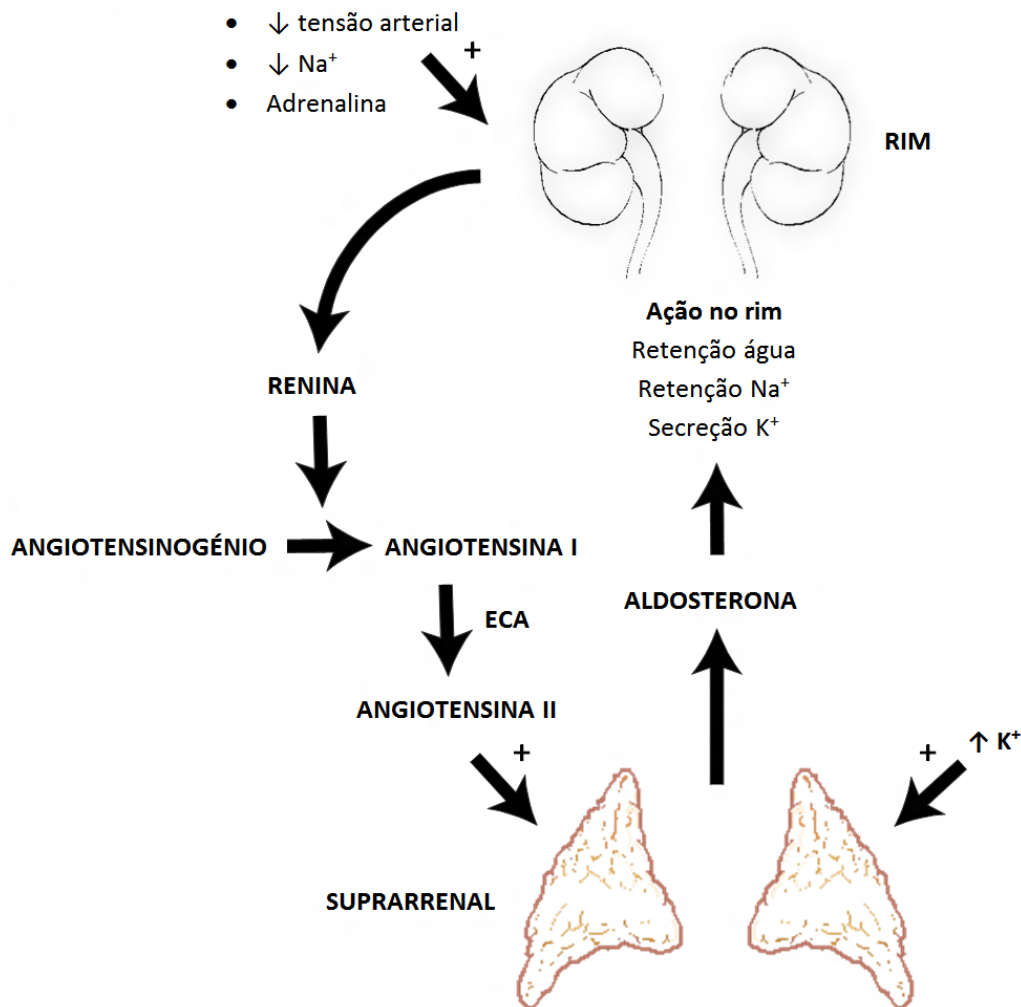
As glândulas suprarrenais são estruturas bilaterais que se localizam no espaço retroperitoneal, acima do rim. São compostas por duas camadas, o córtex (externo) e a medula (interna). Têm uma estrutura piramidal e um peso aproximado de 4 g, 2 cm de largura, 5 cm de altura e 1 cm de espessura (Stewart e Krone, 2011).

O córtex suprarrenal apresenta atividade endócrina através da produção de diferentes classes de hormonas esteróides (glicocorticóides, mineralocorticóides e androgénios) que atuam através de recetores específicos que medeiam a sua resposta fisiológica e que existem em todos os tecidos. Encontra-se regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA) e pelo eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) (Stewart e Krone, 2011).



**Figura 1:** O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. CRH = hormona libertadora de corticotrofina; ACTH = hormona adrenocorticotrófica.

Adaptado de Stewart e Krone, 2011.



**Figura 2:** O sistema renina-angiotensina-aldosterona. ECA = enzima convertora de angiotensina.

A regulação da síntese de glicocorticóides obedece a um retrocontrolo negativo clássico, pois o cortisol inibe a secreção de CRH pelo hipotálamo e a de ACTH pela hipófise (Stewart e Krone, 2011).

A ACTH liga-se e ativa o receptor tipo 2 de melanocortina (MC2R), presente nas células do córtex suprarrenal. Esta hormona estimula a esteroidogénese por aumento do colesterol na membrana mitocondrial interna. Após 24 a 26 horas de exposição, a ACTH provoca um aumento da expressão dos enzimas esteroidogénicos, efeito mediado ao nível da transcrição. Atuando meses ou anos, a ACTH estimula o aumento do volume da glândula por hipertrofia e hiperplasia (Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011).

No adulto, o córtex suprarrenal é constituído por 3 zonas morfológicamente distintas: a zona granulosa (ZG), a mais externa, a zona fasciculada (ZF) e a zona reticular (ZR), a mais interna (Kempná et al., 2008).

### **Esteroidogénese**

Ao contrário do que acontece nas células que produzem hormonas peptídicas, as células esteroidogénicas armazenam poucos esteróides, respondendo portanto aos estímulos através da síntese de hormonas (Miller e Auchus, 2011).

A produção de hormonas esteróides é feita a partir do colesterol através de uma cascata complexa de enzimas esteroidogénicas (Kempná et al., 2008). Todas as hormonas esteróides têm uma estrutura baseada no ciclopentanoperidrofenantreno, ou seja, possuem quatro anéis (três anéis ciclohexano e um anel ciclopentano). Os estrogénios têm 18 átomos de carbono (C18), os androgénios 19 (C19), enquanto os glicocorticóides e os progestagénios (precursores das restantes hormonas) têm 21 (C21) (Stewart e Krone, 2011).

A esteroidogénese implica a ação concertada de vários enzimas, que se dividem em 2 grupos: enzimas do citocromo P450 (CYP) e hidroxisteróide desidrogenases (HSD). Estes enzimas são funcionalmente unidirecionais, pelo que a acumulação de produtos não provoca uma síntese de novo do precursor. (Miller e Auchus, 2011).

As oxidases do citocromo P450 (CYP) (assim chamadas devido à sua propriedade de absorver radiação eletromagnética com um comprimento de onda de 450 nm no seu estado reduzido) são compostas por cerca de 500 aminoácidos e um grupo heme, e correspondem à maioria dos enzimas esteroidogénicos (Huynh et al., 2009). As reações que catabolizam são irreversíveis mecânica e fisiologicamente (Miller e Auchus, 2011). Podemos dividi-las em 2 tipos de acordo com a sua localização:

## Tipo I (mitocondriais)

- CYP11A1 (enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol)
- CYP11B1 (11 $\beta$ -hidroxilase)
- CYP11B2 (aldosterona sintetase)

## Tipo II (microssomais, localizados no retículo endoplasmático)

- CYP17A1 (17 $\alpha$ -hidroxilase/17,20-liase)
- CYP21A2 (21 $\alpha$ -hidroxilase)

**Tabela 1:** Classificação dos enzimas do citocromo P450 do córtex suprarrenal. Segundo Stewart e Krone, 2011.

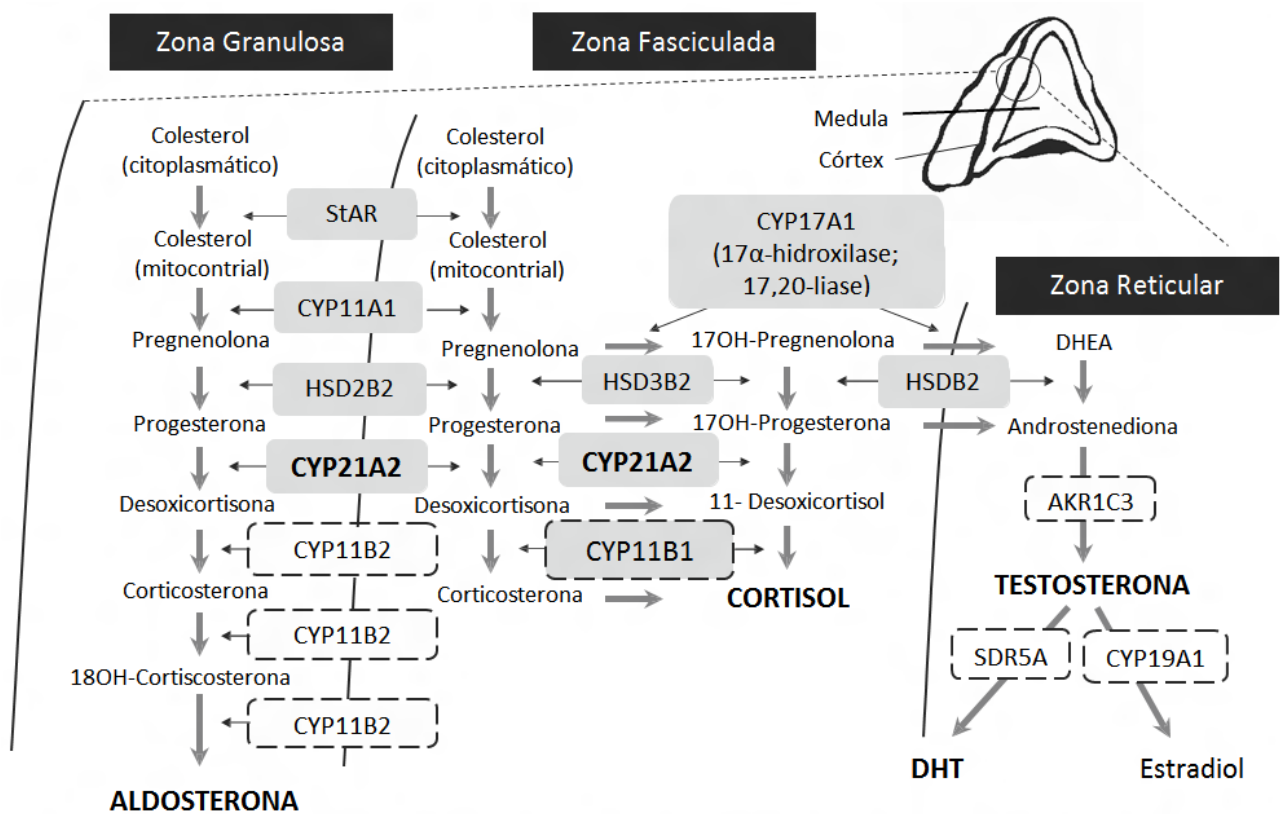
A função destes enzimas está dependente da atividade do enzima POR (P450 oxiredutase). Por sua vez, a flavoproteína citocromo b5 é um co-factor indispensável à atividade de 17,20-liase da CYP17A1 (Stewart e Krone, 2011).

O primeiro passo da esteroidogénese consiste na conversão de colesterol em pregnenolona pelo CYP11A1, e é comum a todas as zonas (Nakamura et al., 2009). Esta reação é limitada pelo acesso do CYP11A1 ao colesterol, que precisa de ser transportado da membrana externa da mitocôndria para a membrana interna pela StAR, sendo este o passo limitante da esteroidogénese. A atividade da StAR é intimamente regulada pela ACTH. (Stewart e Krone, 2011).

Cada uma das zonas do córtex possui diferentes enzimas, o que provoca diferenças importantes na cascata enzimática (o que acaba por condicionar a sua atividade esteroidogénica). É por isso que cada zona produz metabolitos do colesterol específicos (Stewart e Krone, 2011).

Zona	MC2R	AT1	HSD3B2	CYP21A2	CYP11B2	CYP11B1	CYP17A1 (17 $\alpha$ -hidroxilase)	CYP17A1 (17,20-liase)	Produção
ZG		✓	✓	✓	✓				Mineralocorticóides
ZF	✓		✓	✓		✓	✓		Glicocorticóides
ZR	✓						✓	✓	Androgénios

**Tabela 2.** Atividade enzimática nas 3 zonas do córtex suprarrenal. ZG = zona granulosa; ZF = zona fasciculada; ZR = zona reticular; MC2R = recetor tipo 2 de melanocortina; AT1 = recetor de angiotensina tipo 1; HSD3B2 = 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase; CYP21A2 = 21 $\alpha$ -hidroxilase; CYP11B2 = aldosterona sintetase; CYP11B1 = 11 $\beta$ -hidroxilase; CYP17A1 = 17 $\alpha$ -hidroxilase/17,20-liase.



**Figura 3:** Esteroidogénese nas 3 zonas do córtex suprarrenal. As caixas sombreadas representam os possíveis defeitos enzimáticos nas diferentes CAH. As caixas a tracejado indicam enzimas presentes em tecidos extra-corticais. StAR = proteína de regulação aguda da esteroidogénese; CYP11A1 = enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol; HSD3B2 = 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase; CYP21A2 = 21 $\alpha$ -hidroxilase; CYP11B2 = aldosterona sintetase; CYP11B1 = 11 $\beta$ -hidroxilase; CYP17A1 = 17 $\alpha$ -hidroxilase/17,20-liase; AKR1C3 = 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase; SDR5A = 5 $\alpha$ -redutase; CYP19A1 = aromatase. Adaptado de Huyin et al., 2009.

A ZG é a única que apresenta recetor de aldosterona (AT1) e o enzima CYP11B2 (Miller e Auchus, 2011). Apesar do CYP11B1 (presente na ZF) e do CYP11B2 terem uma homologia de 95%, a sua ação é muito distinta, o que permite à ZG sintetizar aldosterona. É esta a sua



função principal, com uma produção de 100 a 150  $\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}$ . Como a CYP17A1 está ausente na ZG, não existe aqui síntese de cortisol (Stewart e Krone, 2011).

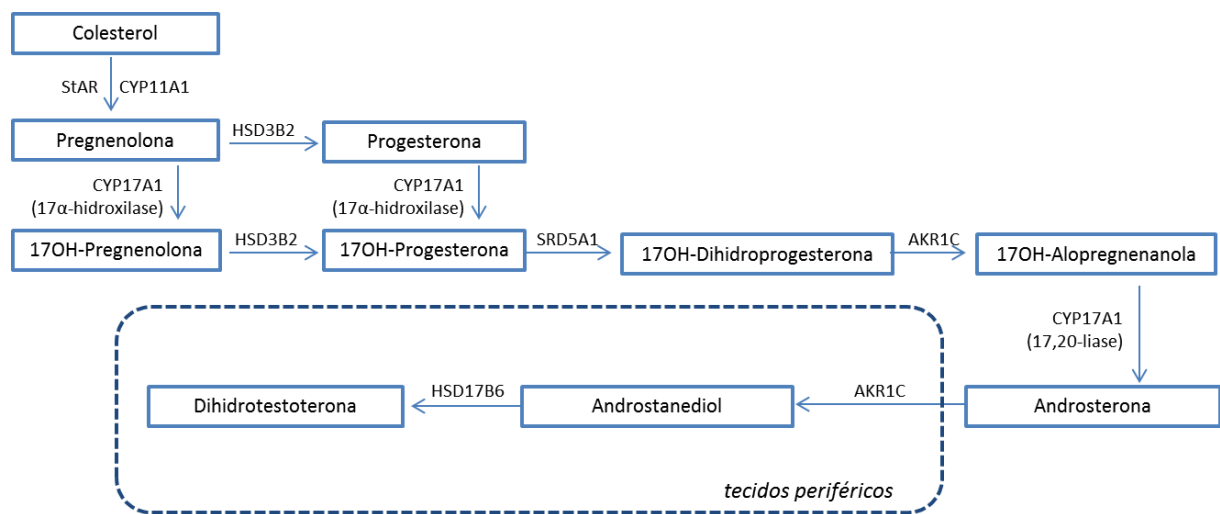
As restantes zonas (ZF e ZR) contêm o enzima CYP17A1, ausente na ZG (Miller e Auchus, 2011).

A ZF tem como característica única a presença do enzima CYP11B1 (11 $\beta$ -hidroxilase) (ausente nas restantes), que tal como o CYP11B2 converte a desoxicorticosterona em corticosterona (não tendo, no entanto, capacidade de sintetizar aldosterona a partir deste metabolito). Por outro lado, a ausência de citocromo b5 determina que o CYP17A1 quase não tenha atividade 17,20 liase, o que permite a formação de cortisol e corticosterona (Miller e Auchus, 2011).

Na ZR o enzima CYP21A2 encontra-se quase ausente, facto que limita a produção de cortisol. Por outro lado, existem aqui quantidades significativas de citocromo b5 (co-fator da atividade de 17,20-liação do enzima CYP17A1), tornando-se assim possível a produção de DHEA (sulfatada a DHEAS pelo SULT2A1). Ao contrário do que acontece nas restantes zonas, a atividade do HSD3B2 é baixa comparativamente com a da CYP17A1, predominando assim a secreção de DHEA e DHEAS. No entanto, em circunstâncias em que a DHEA acumula este enzima passa a ser bastante mais ativo existindo produção significativa de testosterona na suprarrenal (Rainey e Nakamura, 2008; Miller e Auchus, 2011).

A DHEA, por sua vez, é convertida em metabolitos com atividade androgénica ou estrogénica pelos enzimas da família 3 $\beta$ -HSD existentes nos tecidos periféricos (Stewart e Krone, 2011). Já a testosterona é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pelo enzima 5 $\alpha$ -redutase (Rey et al., 2011), principalmente em certos órgãos-alvo como a próstata (no adulto) e os genitais externos do feto masculino (Hall e Guyton, 2010).

### Via alternativa de produção de dihidrotestosterona



**Figura 4:** Via alternativa de produção de dihidrotestosterona. StAR = proteína de regulação aguda da esteroidogénese; CYP11A1 = enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol; HSD3B2 = 3β-hidroxiesteróide desidrogenase; CYP17A1 = 17α-hidroxilase/17,20-liase; SDR5A1 = 5α-reductase; AKR1C = 17β- hidroxiesteróide desidrogenase; HSD17B6 = 17β-hidroxiesteróide desidrogenase 6. Adaptado de Auchus e Chang, 2010.

Existe uma via alternativa que permite a metabolização direta de 17OHP em DHT sem conversão intermédia em androstenediona ou testosterona. O passo inicial consiste na ação de um enzima 5α-reductase na 17OHP ou na progesterona. Os esteróides C21 daí resultantes (17OH-pregnenolona e dihidroprogesterona) sofrem nova redução por enzimas 3αHSD, formando 17OH-alopregnalona (17OH-Allo) ou alopregnalona (Allo) (Miller e Auchus, 2011).

O CYP17A1 tem aqui, como nas restantes vias até agora consideradas, um papel crucial. Por um lado, tanto a dihidroprogesterona como a Allo são excelentes substratos da atividade de 17α-hidroxilação deste enzima. Por outro lado, a sua atividade 17,20-liase no substrato 17OH-Allo depende pouco do citocromo b5, o que facilita a formação de androsterona (Miller e Auchus, 2011).

O último passo desta via consiste na oxidação da androsterona a DHT nos tecidos periféricos, catalisada pelo enzima 17β-desidrogenase 6 (HSD17B6) (Miller e Auchus, 2011).

É assim possível produção de DHT sem a utilização de DHEA, androstenediona e testosterona como intermediários. Por conseguinte, a ação de eventuais enzimas  $5\alpha$ -redutase corticais em percursores esteróides não evita a produção de androgénios C19, mas sim, paradoxalmente, orienta-os potencialmente para a formação de DHT (Miller e Auchus, 2011).

### **b. No feto e na criança**

As células do córtex suprarrenal originam-se a partir da mesoderme intermédia sendo pela 8ª semana de gestação possível identificar um primordium adrenocortical distinto (Kempná et al., 2008).

No córtex suprarrenal fetal existem 3 zonas: uma zona “definitiva”, mais externa e mais estreita (que é esteroideogenicamente quiescente até à parte final da gestação); uma zona “de transição” (que produz cortisol no final do desenvolvimento fetal) e uma zona interna “fetal” (que apresenta atividade esteroideogénica durante toda a gestação). Já a medula suprarrenal começa a ser formada pela 9ª semana, através de migração de células da crista neural (Kempná et al., 2008).

No feto o córtex suprarrenal produz principalmente androgénios, podendo-se encontrar enzimas esteroideogénicas na 7ª semana de gestação. Pela 8ª semana é detetável a síntese de cortisol (sob controlo da ACTH). Esta produção envolve a expressão transitória do enzima HSD3B2 na suprarrenal do feto entre a 7ª e a 12ª semana, que tem como função principal evitar a virilização do feto feminino. Esta “janela” revela-se crítica para a diferenciação sexual dos genitais externos, pois em circunstâncias fisiológicas apenas o feto masculino produz testosterona (nos testículos). A partir da 12ª semana existe uma redução da HSD3B2, com conseqüente produção de androgénios corticais (que são posteriormente convertidos em estriol no fígado fetal ou em estrona ou estradiol na placenta) (Hanley e Arlt, 2006; Kempná et al., 2008).

As grandes quantidades de DHEA e de DHEAS produzidas durante o desenvolvimento fetal baixam rapidamente após o nascimento, assim se mantendo durante os primeiros anos de vida (Havelock et al., 2004; Nakamura et al., 2009).

Ao nascer, as suprarrenais pesam 8 a 9 g, o dobro do peso no adulto. Após o nascimento, existe involução da zona “fetal” nos primeiros 6 meses de vida, enquanto a zona “definitiva” se desenvolve acabando por se diferenciar nas ZG e ZF pelos 3 anos de idade. Já a ZR só inicia o seu desenvolvimento após os 3/4 anos de idade (Kempná et al., 2008).

### **c. Ação das hormonas esteróides**

#### **Mineralocorticóides**

A aldosterona é o principal mineralocorticóide regulador da retenção renal de sódio e portanto do equilíbrio hídrico intravascular e da pressão arterial. Os seus efeitos são exercidos através da ligação da aldosterona livre ao recetor mineralocorticóide presente no citoplasma das células epiteliais, principalmente do rim (Stewart e Krone, 2011). A sua ação no rim (o aumento da reabsorção tubular de sódio e da secreção de potássio) é responsável por um aumento do volume extracelular e uma subida da tensão arterial (figura 2) (Hall e Guyton, 2010).

A secreção de aldosterona é regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e pela caliémia. A natrémia funciona também como reguladora (mas em menor escala) sendo que a ACTH é necessária para a sua secreção (não influenciando, contudo, a velocidade a que esta ocorre) (Hall e Guyton, 2010; Stewart e Krone, 2011).

Por sua vez, a dopamina, o peptídeo atrial natriurético e a heparina são inibidores da secreção de aldosterona (Stewart e Krone, 2011).

Aproximadamente 50 a 70 % da aldosterona circula no sangue ligada às proteínas plasmáticas. A sua semi-vida é curta, de 15 a 20 minutos, sendo rapidamente inativada a nível hepático (Stewart e Krone, 2011).

### Glicocorticóides

Os glicocorticóides (GC) são uma classe de hormonas esteróides que atuam em quase todas as células. O cortisol é o GC fisiológico mais importante (Kempná et al., 2008).

O cortisol apresenta um ritmo circadiano. Esta hormona tem níveis muito baixos (ou mesmo indetetáveis) pela meia-noite, sofrendo um aumento gradual ao longo da noite para atingir um pico durante a manhã. Ao longo do dia, a sua concentração desce (Debono et al., 2009). A produção diária de cortisol é aproximadamente de  $8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{dia}^{-1}$  (Hindmarsh, 2009).

Os GC são indispensáveis na manutenção do organismo, ajudando o ser humano a resistir ao stress físico e psicológico. O seu papel na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos é essencial para a sobrevivência (Hall e Guyton, 2010).

Metabolismo	Ação
Hidratos de carbono	↑ neoglicogénese ↓ glicogenólise ↓ captação glicose pelas células ↑ glicémia
Proteínas	↓ proteínas nos tecidos extra-hepáticos ↑ proteínas no fígado ↑ aminoácidos no sangue ↑ transporte de aminoácidos para o fígado ↓ transporte de aminoácidos para os tecidos extra-hepáticos
Lípidos	↑ lipólise ↑ colesterol e triglicérides plasmáticos ↑ tecido adiposo visceral

**Tabela 3:** Ação dos glicocorticóides no metabolismo. Segundo Hall e Guyton, 2010; Stewart e Krone, 2011.

Os GC exercem também um importante efeito anti-inflamatório. A sua ação é múltipla e estende-se a vários órgãos e sistemas, sendo por isso uma das principais classes de hormonas da espécie humana (Hall e Guyton, 2010).

Alvo	Ação
Pele e tecido conjuntivo	↓ proliferação das células da epiderme ↓ síntese e produção de colagénio
Músculo	Atrofia
Osso	Osteopenia e osteoporose Osteonecrose Inibição do crescimento ósseo
Intestino	↓ absorção de cálcio
Rim	↑ depuração de cálcio e de água livre Ligeira ação mineralocorticoide ↑ TFG
Sistema imunitário	Linfopenia, eosinofilia e neutropenia ↓ diferenciação de monócitos em fagócitos ↓ resposta inflamatória local ↓ síntese prostaglandinas
Sistema nervoso central	Depressão, euforia, psicose, apatia e letargia
Olho	↑ pressão intra-ocular

**Tabela 4:** Ação dos glicocorticóides em alguns órgãos e sistemas alvo. TFG = Taxa de filtração glomerular. Segundo Stewart e Krone, 2011.

### Androgénios

As hormonas DHEA, DHEAS e androstenediona possuem pouca ou nenhuma capacidade de se ligarem e ativarem os recetores androgénicos, pelo que na verdade se tratam de precursores de androgénios (Miller e Auchus, 2011). No adulto, têm uma secreção superior a  $20 \text{ mg}\cdot\text{dia}^{-1}$ , representando mais de 50% dos androgénios em circulação na mulher pré-menopáusia. No homem a sua percentagem é bastante menor (devido à produção de testosterona pelo testículo), mas perante um hiperandrogenismo a sua concentração plasmática é suficiente para provocar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónada (HPG) (Stewart e Krone, 2011).

A testosterona é responsável, de uma forma geral, pelas características distintivas do sexo masculino. No adulto, a testosterona tem como efeito o desenvolvimento de caracteres sexuais primários e secundários masculinos (Hall e Guyton, 2010).

Alvo	Acção
Pele	<p>Crescimento de pêlos terminais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supra-púbicos</li> <li>• Axilares</li> <li>• Ao longo da linha branca, no abdómen</li> <li>• Na face</li> <li>• No peito</li> <li>• Com menos frequência, noutras regiões (como no dorso)</li> </ul> <p>Alopécia androgénica Aumento da espessura da pele Acne</p>
Laringe	Hipertrofia da mucosa laríngea e aumento da laringe (voz masculina)
Músculo	Aumento da massa muscular
Osso	Aumento da matriz óssea Encerramento das epífises
Sangue	Aumento do número de eritrócitos Aumento da volémia

**Tabela 5:** Acção da testosterona. Segundo Hall e Guyton, 2010.

A secreção de androgénios corticais apresenta uma variação importante ao longo da vida, iniciando-se pelos 6-8 anos (adrenarca) e decrescendo gradualmente a partir dos 30 (adrenopausa). A sua regulação é desconhecida mas sabe-se que envolve o eixo HPA (Kempná et al., 2008).

### III. A diferenciação sexual humana

#### a. Embriologia do sistema reprodutor

O desenvolvimento sexual fetal compreende três etapas sequenciais: uma etapa indiferenciada, quando os embriões XY e XX desenvolvem estruturas primitivas idênticas; diferenciação gonadal em testículos ou ovários e diferenciação dos genitais internos e externos, esta última dependente da ação de hormonas testiculares (Rey et al., 2011).

#### Genética

O sexo cromossómico é tipicamente XX para o sexo feminino e XY para o masculino, e a sua determinação ocorre aquando da fertilização (Murphy et al., 2011). A existência de dimorfismo sexual depende da presença ou ausência do cromossoma Y, que contém o gene *SRY* (gene determinante do sexo do cromossoma Y) no seu braço curto (Yp11). Na sua presença ocorre um desenvolvimento sexual masculino; a sua ausência determina um desenvolvimento sexual feminino (Sadler, 2009).

#### Gónadas

As gónadas surgem na 5ª semana de gestação por proliferação mesodérmica, não adquirindo características morfológicas femininas ou masculinas até á 7ª semana (sendo portanto gónadas indiferenciadas ou primitivas). Pela 6ª semana dá-se uma proliferação na zona medular da gónada primitiva, formando-se os cordões genitais primitivos (Sadler, 2009; Barbaro et al., 2011).

Num embrião geneticamente masculino, o gene *SRY* codifica o TDF (factor determinante testicular), pelo que os cordões genitais primitivos continuam a proliferar formando os cordões testiculares (Sadler, 2009). Algumas destas células diferenciam-se em células de Sertoli, que segregam a hormona anti-Mülleriana (AMH). As células de Leydig surgem por



diferenciação de células do estroma mesenquimatoso, e começam a produzir testosterona pela 10ª semana (Murphy et al., 2011).

Os cordões testiculares mantêm-se fechados até a puberdade, altura em que adquirem um lúmen formando os tubos seminíferos (Sadler, 2009).

No sexo feminino, a ausência do gene *SRY* determina a dissociação dos cordões genitais primitivos em grupos irregulares de células. Estas serão posteriormente substituídas por estroma (Sadler, 2009), sendo que pela 10ª semana é possível identificar o ovário (Murphy et al., 2011).

### Ductos genitais

Existem dois pares de ductos envolvidos na diferenciação genital: ductos mesonéfricos (ou wolffianos) e ductos paramesonéfricos (ou müllerianos). O sistema ductal que predominará no embrião é determinado pelo sexo gonadal e mantido pela produção de hormonas (Sadler, 2009).

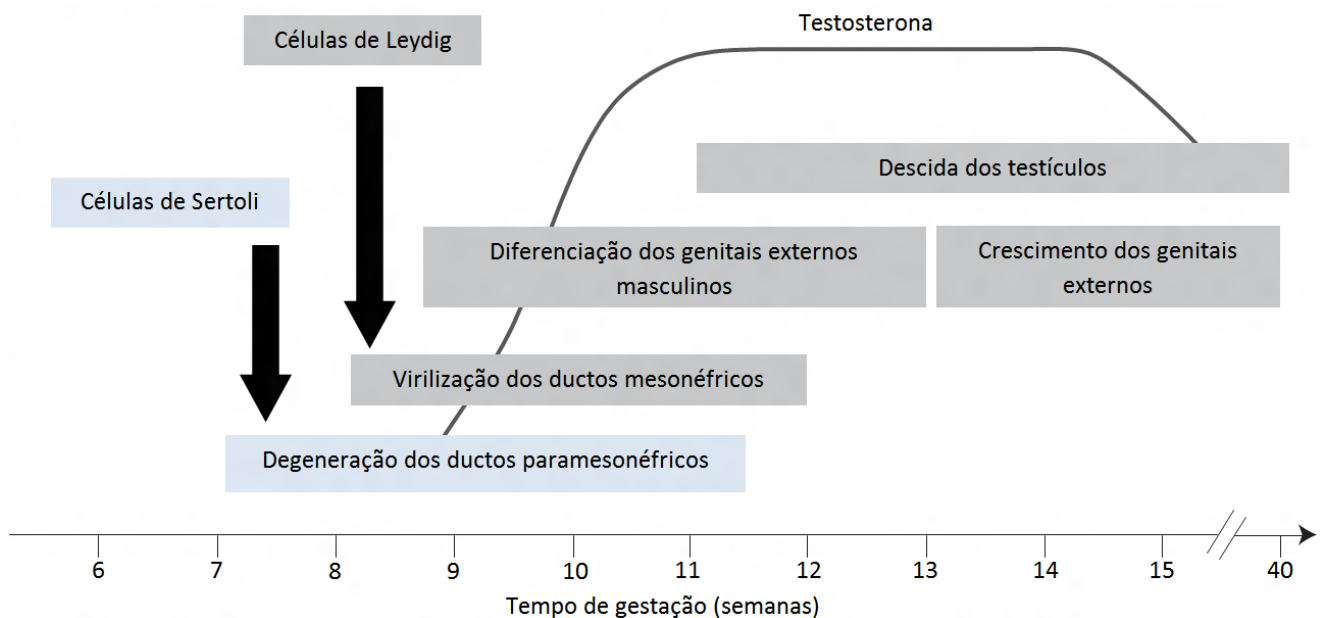


Figura 5: Diferenciação genital masculina. Adaptado de Hughes, 2009.

No embrião masculino, a produção da AMH provoca a degeneração dos ductos paramesonéfricos, enquanto a testosterona contribui para a virilização completa dos ductos mesonéfricos. Estes dão origem (pela 8ª semana) aos epidídimos, aos canais deferentes, às vesículas seminais e aos canais ejaculadores (Sadler, 2009; Hughes, 2009; Murphy et al., 2011). Esta diferenciação requer concentrações locais elevadas de testosterona, o que só acontece na vizinhança dos testículos (Rey et al., 2011).

A descida dos testículos para a bolsa escrotal inicia-se na 11ª semana, estando dependente da testosterona (Hughes, 2009).

No sexo feminino, com a ausência do gene *SRY* e consequentemente da AMH os ductos paramesonéfricos dão origem aos genitais internos femininos (útero, tubas uterinas e terço superior da vagina). Os ductos mesonéfricos involuem devido à ausência de testosterona (Barbaro et al., 2011).

### **Genitais externos**

A diferenciação sexual dos genitais externos é consequência direta da presença ou ausência de androgénios, e da sensibilidade dos tecidos em desenvolvimento a estes (Rey et al., 2011).

No embrião masculino a estimulação androgénica resulta na virilização dos genitais externos, que ocorre entre a 8ª e a 12ª semanas. A hormona responsável por este processo é a DHT, que tem maior afinidade que a testosterona pelos recetores androgénicos dos órgãos-alvo. (Hughes, 2009; Rey et al., 2011).

A ausência de androgénios determina a feminização dos genitais externos, que se inicia pela 8ª semana (Sadler, 2009).

Existe atualmente evidência de que o feto feminino sintetiza androgénios potentes, facto que aparentemente contraria o modelo clássico da diferenciação sexual acima descrito. Por

outro lado, a existência de recetores de androgénios nos genitais femininos em desenvolvimento é intrigante, pois é da sua ativação que depende a virilização em circunstâncias patológicas (Asby et al., 2009).

### **b. Puberdade**

A puberdade fisiológica é um processo que se inicia no final da infância, sendo caracterizada pela aceleração do crescimento estato-ponderal, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, o avanço da maturação óssea e mudanças comportamentais e psicológicas (Styne e Grumbach, 2011).

A puberdade normal é identificável através de uma sequência de acontecimentos específica, com uma relação temporal própria entre o desenvolvimento das características físicas da puberdade, a menarca e o surto de crescimento (Styne e Grumbach, 2011).

O seu início é desencadeado pela maturação do eixo HPG, que provoca o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e aceleração do crescimento (Styne e Grumbach, 2011).

A ativação do eixo HPG resulta na secreção de gonadotrofinas que atuam como estimuladoras das gónadas. A primeira manifestação física da puberdade no rapaz é assim o aumento do volume do testículo, que ao produzir testosterona provoca o crescimento do pénis, o aparecimento de pilosidade púbica e axilar e a maturação óssea (Styne e Grumbach, 2011).

Nas raparigas as gonadotrofinas estimulam os ovários que começam a produzir estrogénios, que por sua vez provocam o desenvolvimento mamário. A telarca (aparecimento do botão mamário) é o primeiro sinal da puberdade no sexo feminino. No sexo feminino o surto de crescimento ocorre numa idade mais precoce que no rapaz (Styne e Grumbach, 2011).

O mecanismo responsável pela desencadear da maturação do eixo HPG não está completamente esclarecido, embora se saiba que existe uma tendência familiar relativamente à idade de início da puberdade centralmente mediada (Styne e Grumbach, 2011).

Para além da maturação do eixo HPG, outra das características fundamentais da puberdade é a adrenarca, que se caracteriza pela ativação da androgénese suprarrenal e portanto por um aumento marcado dos níveis de DHEA, DHEAS e testosterona plasmáticos. (Leung e Robson, 2008). A adrenarca ocorre normalmente entre os 6 e os 8 anos de idade, aproximadamente 2 anos antes do início da puberdade. Este aumento gradual da androgénese provoca o aparecimento de pilosidade axilar e púbica (pubarca) e uma aceleração transitória no crescimento estatural e na maturação óssea (Havelock et al., 2004; Nakamura et al., 2009).

A adrenarca não está associada a níveis elevados de ACTH ou gonadotrofinas, e não requer gónadas funcionantes, estando por esclarecer quais os mecanismos que a provocam. Foi sugerido recentemente que algumas hormonas com relação com a massa corporal (como a leptina) poderão modificar o início e a progressão da adrenarca. Apesar destes progressos recentes, não é ainda conhecida a existência de um fator que provoque o seu início (Nakamura et al., 2009).

Sabe-se, no entanto, que o começo e as características da adrenarca estão associados a mudanças na função e estrutura do córtex suprarrenal (Nakamura et al., 2009).

## **PARTE 2 – A CAH CYP21A2**

### **I. Epidemiologia**

A incidência da CAH CYP21A2 clássica é cerca de 1 em 14.000 na população mundial, com um rácio de portadores heterozigóticos de aproximadamente 1 em 60 (Miller e Auchus, 2011). É mais prevalente em alguns grupos étnicos, principalmente em regiões geográficas remotas (como o povo Yup'ik do Alasca), variando assim de 1:10.000 a 1:20.000 nascimentos (Speiser et al., 2010).

A variante não clássica é muito mais comum, com uma prevalência variável de acordo com as populações (Miller e Auchus, 2011). Ocorre em aproximadamente 0,1-0,2% da população na etnia caucasiana, mas atinge uma prevalência de 1-2% em grupos específicos, como nos judeus da europa de leste (asquenazitas) (Speiser et al., 2010).

## II. Fisiopatologia

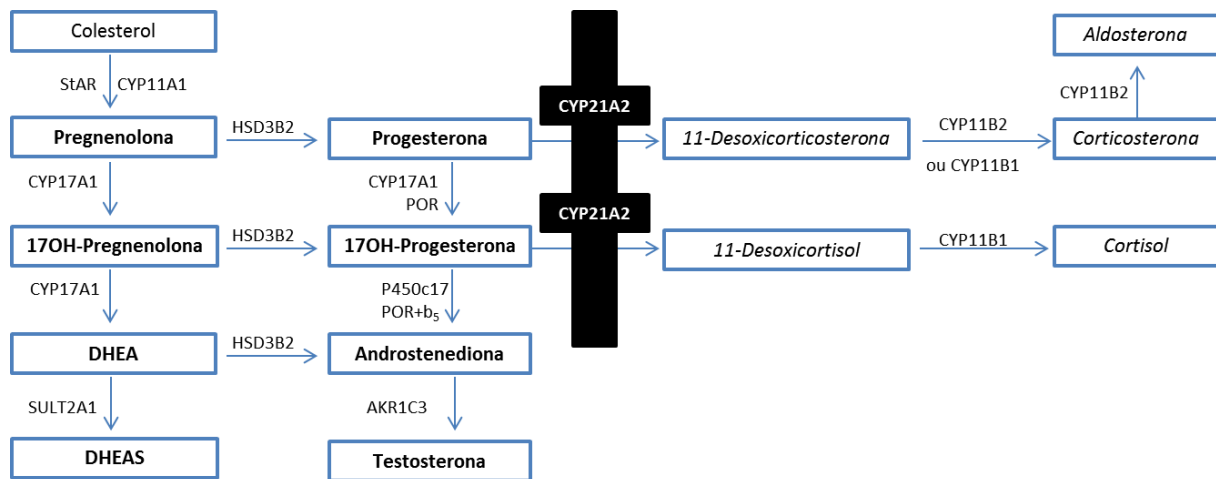
Hiperplasia suprarrenal congénita é um termo utilizado para descrever um grupo de patologias genéticas de transmissão autossómica recessiva que resultam de defeitos num dos enzimas implicados na síntese do cortisol a partir do colesterol (Speiser et al., 2010).

Na hiperplasia suprarrenal congénita, a hipocortisolémia, por *feed-back* ou retrocontrolo negativo, provoca uma produção excessiva de CRH e ACTH. A ACTH em excesso promove a hiperplasia do tecido cortical e a transcrição excessiva dos genes dos enzimas esteroidogénicos, com conseqüente acumulação de esteróides percursores. As manifestações clínicas dependem do enzima afetado, e estão relacionadas quer com défices de outras hormonas esteróides (para além do cortisol), quer com a metabolização dos percursores acumulados (Wedell, 2011).

Variante	%	Enzima afetado	Locus	Mineralocorticóides	Androgénios
CAH CYP21A2	90 a 95%	CYP21A2	6p21.3	↓	↑
CAH CYP11B1	5%	CYP11B1	8q21-22	↑	↑
CAH HSD3B2	< 1%	HSD3B23	1p13	↓	↑(♀)/↓(♂)
CAH CYP17A1	Muito rara	CYP17A1	10q24.3	↑	N/↓
CAH lipóide	Muito rara	StAR CYP11A1	8p11.2 15q23-q24	↓	↓

**Tabela 6:** Doenças classificadas como hiperplasia suprarrenal congénita. CAH = hiperplasia suprarrenal congénita; CYP21A2 = 21 $\alpha$ -hidroxilase; CYP11B1 = 11 $\beta$ -hidroxilase; HSD3B2 = 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase; CYP17A1 = 17 $\alpha$ -hidroxilase/17,20-liase; StAR = proteína de regulação aguda da esteroidogénese; CYP11A1 = enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol; ♀ = sexo feminino; ♂ = sexo masculino; N = normal. Segundo Speiser et al, 2010; Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011.

A CAH mais comum é a que resulta de um defeito no enzima CYP21A2, e corresponde a cerca de 90 a 95% dos indivíduos afetados com este grupo de patologias (Speiser et al, 2010).



**Figura 6:** Esteroidogénese na CAH CYP21A2. O bloqueio da síntese de cortisol e aldosterona desvia os precursores para a produção de esteróides C19. A negrito os esteróides produzidos em excesso, e em itálico os esteróides em défice. Adaptado de Auchus e Chang, 2010.

A esteroidogénese na CAH CYP21A2 é incompleta, e depende da atividade residual do enzima CYP21A2. Tal como acontece nas restantes CAH existe aqui um hipocortisolismo, mas o seu significado clínico é variável, tendo importância principalmente nas formas mais graves da doença e em situações de stress. O fator que mais determina as manifestações clínicas da doença é o acumular de precursores a montante da atividade do CYP21A2 (progesterona e 17OHP) que são metabolizados pela ZR para produzir androgénios corticais. Como existe hipocortisolismo, o eixo HPA está estimulado (por retrocontrolo negativo), o que leva a um acumular ainda maior de precursores e portanto a um hiperandrogenismo ainda mais marcado (Auchus e Chang, 2010).

De notar que o córtex suprarrenal produz normalmente 100 a 1000 vezes mais cortisol que aldosterona, e que portanto uma redução moderada da atividade residual do enzima CYP21A2 não afeta significativamente a secreção mineralocorticóide (Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011). No entanto, em caso de ausência completa de atividade do CYP21A2 (nas formas mais graves da doença) existe um défice mineralocorticóide importante, que pode provocar a morte (Miller e Auchus, 2011).

É também sabido que os doentes com CAH CYP21A2 apresentam baixas concentrações de adrenalina (por hipocortisolismo na medula suprarrenal durante o desenvolvimento

embrionário), o que contribui para o aparecimento de hipoglicémia em situações de stresse (Miller e Auchus, 2011).



### III. No feto e no recém-nascido

#### a. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da CAH CYP21A2 são geralmente classificadas em 3 variantes: perdedora de sal, virilizante simples (estas duas também denominadas de CAH clássica) e não-clássica. Estes diferentes fenótipos não correspondem a doenças diferentes pois existe um espectro contínuo de deficiências enzimáticas e de manifestações clínicas (Miller e Auchus, 2011).

Idade	Sexo Feminino	Sexo Masculino
Recém-nascido	Virilização dos genitais externos (SV, SW) Crise adrenal (SW)	Crise adrenal (SW)
Criança	Pubarca precoce com ou sem sinais de virilização, que incluem crescimento linear acelerado (SV, NC)	Pubarca precoce com ou sem sinais de virilização, que incluem crescimento linear acelerado (SV, NC)
Adolescente e adulto	Hirsutismo (SV, NC) Amenorreia primária ou secundária (SV, NC) Acne (SV, NC)	Não é comum apresentar-se nesta idade
Qualquer idade	Assintomático (NC)	Assintomático (NC)

**Tabela 7:** Formas de apresentação da CAH CYP21A2. SV = virilizante simples; SW = perdedora de sal; NC = não clássica. Adaptado de Kochar e Jindal, 2011.

A clínica referente a cada faixa etária será referida no capítulo respetivo.

#### Virilização do feto feminino

Nos fetos do sexo feminino com uma variante clássica, o hiperandrogenismo pré-natal promove a virilização dos genitais externos, podendo até provocar uma atribuição incorreta do sexo (Stewart e Krone, 2011). A existência de ambiguidade genital nestes recém-nascidos motiva a inclusão da CAH CYP21A2 num grupo de doenças classificadas como perturbações do desenvolvimento sexual (DSD) (Barbaro et al., 2011).

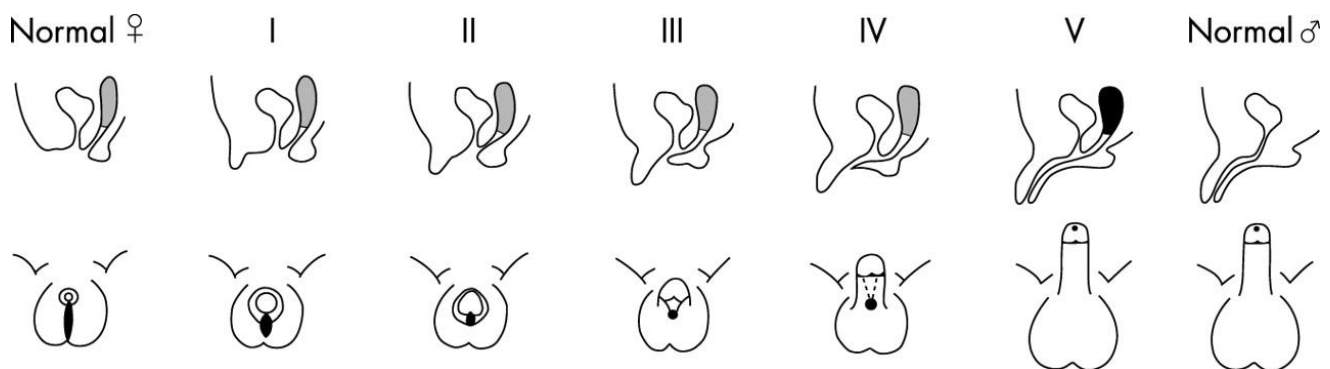
As DSD correspondem a condições congénitas nas quais o desenvolvimento do sexo cromossómico, gonadal ou anatómico é atípico (Lee et al., 2006). Esta definição inclui tanto os recém-nascidos com ambiguidade genital como síndromes cromossómicas de manifestação mais tardia (Barbaro et al., 2011).

Podemos classificar as DSD em 3 categorias: DSD cromossómicas, 46,XY DSD e 46,XX DSD, sendo que a CAH CYP21A2 se inclui no terceiro grupo.

DSD cromossómicas	46,XY DSD	46,XX DSD
A. 45,X (Síndrome de Turner e variantes)	A. Distúrbios do desenvolvimento do testículo <ul style="list-style-type: none"> <li>Disgenesia gonadal</li> <li>Regressão gonadal/testicular</li> <li>DSD ovotesticular</li> <li>DSD ovárica</li> </ul>	A. Distúrbios do desenvolvimento do ovário <ul style="list-style-type: none"> <li>Disgenesia gonadal</li> <li>DSD testicular</li> <li>DSD ovotesticular</li> </ul>
B. 47,XXY (Síndrome de Klinefelter e variantes)	B. Distúrbios da síntese e/ou ação dos androgénios <ol style="list-style-type: none"> <li>Distúrbios da síntese dos androgénios <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia/aplasia das células de Leydig</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita lipóide (StAR)</li> <li>Défice em CYP11A1</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita CYP17A1</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita HSD3B2</li> <li>Défice em HSD17B3</li> <li>Défice em SRD5A2</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita POR</li> <li>Síndrome de Smithe-Lemlie-Opitz</li> </ul> </li> <li>Distúrbios da ação dos androgénios <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de insensibilidade aos androgénios</li> <li>Moduladores farmacológicos e ambientais</li> </ul> </li> </ol>	B. Androgénese excessiva <ol style="list-style-type: none"> <li>Fetal <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita HSD3B2</li> <li>Défice em CYP11B1</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita POR</li> <li>Mutações do recetor glicocorticóide</li> </ul> </li> <li>Fetoplacentar <ul style="list-style-type: none"> <li>Défice em CYP19A1</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita POR</li> </ul> </li> <li>Materna <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores virilizantes maternos</li> <li>Fármacos</li> </ul> </li> </ol>
C. 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mista, DSD ovotesticular)	C. Outras <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de persistência do ducto de Müller</li> <li>Anorquidia</li> <li>Hipogonadismo hipogonadotrófico congénito</li> <li>Hipospádias isolada</li> <li>Associações síndrómicas de anomalias do desenvolvimento genital</li> <li>Influências ambientais</li> </ul>	C. Outras <ul style="list-style-type: none"> <li>Agenesia/hipoplasia Mülleriana</li> <li>Atrésia vaginal</li> <li>Anomalias uterinas</li> <li>Adesões labiais</li> <li>Associações síndrómicas de anomalias do desenvolvimento genital</li> </ul>
D. 46,XX/46,XY (DSD ovotesticular quimérico)		

**Tabela 8:** Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual. Adaptado de Barbaro et al., 2011.

O grau de virilização na CAH CYP21A2 é bastante variável, podendo os recém-nascidos apresentar desde uma clitoromegália moderada até uma virilização completa (sem testículos palpáveis) (Woodward e Patwarhan, 2010). O grau de virilização dos genitais externos classifica-se anatomicamente em 5 estádios segundo a escala de Prader (Ogilvy-Stuart e Brain, 2004).



**Figura 7:** Classificação de Prader da virilização dos genitais externos. Adaptado de Ogilvy-Stuart e Brain, 2004.

A vagina e a uretra podem apresentar nestes doentes uma abertura única (no seio urogenital), sendo que nível de confluência entre a vagina e o seio urogenital está associado à exposição pré-natal aos androgénios (a um maior androgenismo está associado uma abertura mais proximal) (Elhalaby, 2006).

De relevar que durante o primeiro trimestre de gestação os genitais externos de ambos os sexos apresentam recetores de androgénios, sendo que a partir deste período esta expressão se encontra bastante diminuída (com exceção do clitóris). Deste modo, apenas a exposição fetal a androgénios no primeiro trimestre viriliza o embrião feminino, resultando a clitoromegália de uma exposição posterior (Asby et al., 2009).

Existe hoje evidência da produção de androgénios  $5\alpha$ -reduzidos pelo córtex fetal (pelo menos em alguns estados patológicos), facto favorável à importância da via alternativa da produção de DHT em doenças onde existe acumulação de 17OHP (como acontece na CAH CYP21A2). A produção de androgénios pela via alternativa pode explicar a razão pela qual os

recém-nascidos do sexo feminino com CAH CYP21A2 e CYP11B1 podem apresentar virilização significativa, enquanto aqueles com défice em HSD3B2, cujas suprarrenais não produzem 17OHP, são minimamente virilizados (Auchus e Chang, 2010; Miller e Auchus, 2011).

Na CAH CYP21A2 os genitais internos são femininos, facto aparentemente paradoxal. A explicação mais aceite é que a concentração local de testosterona, por ausência de testículos, é insuficiente para promover a sua masculinização (Asby et al., 2009; Woodward e Patwarhan, 2010).

### **Crise adrenal no recém-nascido**

Cerca de 75% dos recém-nascidos com CAH CYP21A2 clássica têm insuficiência mineralocorticóide com relevância clínica. Para além do descrito para a variante virilizante simples, estas crianças apresentam-se tipicamente até aos 15 dias de vida (e raramente antes dos 5) com uma crise adrenal (Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011).

O défice em aldosterona provoca uma depuração excessiva de sódio e retenção de potássio pelo rim. Estes doentes apresentam hipercaliémia (com toxicidade cardíaca associada), hiponatrémia, hipocalcémia, hipovolémia e hiperreninémia. O hipocortisolismo concomitante contribui para o aparecimento de hipoglicémia, compromisso da função cardíaca, baixa resposta vascular às catecolaminas, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da secreção de vasopressina (Hall e Guyton, 2010; Padidela e Hindmarsh, 2010).

A combinação do défice glico e mineralocorticóide provoca um choque hipovolémico, e na ausência de tratamento estes doentes acabam por falecer. A morte pode ocorrer entre 3 dias a 2 semanas de défice mineralocorticóide total (Hall e Guyton, 2010; Padidela e Hindmarsh, 2010).

Para além do quadro clínico apresentado, os sinais e sintomas clínicos da insuficiência mineralocorticóide podem ser bastante inespecíficos, e incluem vômitos, má progressão ponderal, letargia e sintomas sugestivos de sépsis (Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011).

As crianças do sexo masculino com esta variante podem ser difíceis de diagnosticar, o que aumenta o risco de ocorrência de crises adrenais. A hiperpigmentação do escroto nas primeiras semanas de vida, frequente nestes doentes, é um sinal clínico a ter em conta (Padidela e Hindmarsh, 2010).

### **b. Aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal**

É possível prever o risco de nascer um feto afetado nos casais que desejem ter filhos. Perante um progenitor doente, o estudo pré-concepcional consiste na medição da 17OHP no parceiro (para investigar eventual heterozigotia ou variante não-clássica clinicamente invisível) e no estudo genético, que permite avaliar a necessidade de tratamento pré-natal durante a gravidez (que pode ser realizado se existir risco de feto com uma variante clássica) (Stewart e Krone, 2011; Vieira et al., 2011).

Nas gravidezes consideradas de risco, o diagnóstico pré-natal deve ser oferecido ao casal. Classicamente, este era feito pela medição de níveis elevados de 17-cetoesteróides e de pregnanetriol no líquido amniótico pelas 15-18 semanas de gestação (Nimkarn e New, 2009). Hoje em dia opta-se pela medição da concentração de 17OHP no líquido amniótico (por amniocentese, às 12-13 semanas de gestação) ou, de forma mais robusta, pela genotipagem do gene *CYP21A2* (por biópsia das vilosidades coriônicas, às 10-12 semanas de gestação), técnica que permite identificar 95 a 98% das mutações (Nimkarn e New, 2009; Stewart e Krone, 2011).

Já o aconselhamento genético é considerado fundamental nesta patologia, e deve ser oferecido aos pais aquando do nascimento de uma criança com CAH *CYP21A2* e aos doentes durante a adolescência (Speiser et al., 2010).

### **Mutações do gene *CYP21A2***

O locus HLA, que contém os genes *CYP21*, é dos mais complexos no genoma humano, o que explica porque é que a CAH *CYP21A2* é uma das doenças autossómicas recessivas mais comuns (Miller e Auchus, 2011). Tratando-se uma região altamente recombinogénica, a maioria das mutações do *CYP21A2* resultam de conversões entre genes. (Stewart e Krone, 2011).

A conversão genética ocorre quando um segmento de um gene A substitui o segmento correspondente de outro gene B. A estrutura do gene recetor B diz-se assim "convertida" ao do dador A. A característica principal da conversão é a de que o número de genes permanece constante, enquanto diminui a sua diversidade (Miller e Auchus, 2011).

Na CAH CYP21A2 a conversão genética provoca a transferência de mutações pontuais deletérias do pseudogene para o gene ativo, causando assim as várias variantes da doença (Nimkarn e New, 2009).

Existem 2 tipos de conversões que predominam na CAH CYP21A2: conversões de grande porte que podem ser confundidos com deleções, e microconversões pequenas que se assemelham a mutações pontuais (Miller e Auchus, 2011).

No total, já foram descritas mais de 100 mutações do gene *CYP21A2* (Nimkarn e New, 2009), e por isso a genotipagem dos doentes é bastante propensa a erros (Speiser et al., 2010).

As mais comuns são: 8 microconversões, uma deleção de 8 pares de bases no exão 3 e deleções ou conversões completas do *CYP21A2*. No seu conjunto, estas mutações correspondem a mais de 95% dos alelos da CAH CYP21A2 (Krone et al., 2009; Stewart e Krone, 2011).

Uma das deleções mais frequentes estende-se deste a extremidade 3' do *CYP21A2* à extremidade 5' do *CYP21A2* (inclui cerca de 20 kb), e corresponde a cerca de 20% dos alelos mutantes da CAH CYP21A2 (produz um pseudogene quimérico não funcional). Outra mutação comum é uma mutação *splice* do Intrão 2 (656 A/C para G), que ocorre com uma frequência de 20 a 30% (Nimkarn e New, 2009).

Exão/ Intrão	Tipo de mutação	Mutação	Fenótipo	Gravidade (% atividade enzimática residual)
Exão 1	Mutação <i>missense</i>	P30L	NC	Moderada (30–60%)
Exão 7	Mutação <i>missense</i>	V281L	NC	Moderada (20–50%)
Exão 8	Mutação <i>missense</i>	R339H	NC	Moderada (20–50%)
Exão 10	Mutação <i>missense</i>	P453S	NC	Moderada (20–50%)
Delecção	Delecção de 30-kb	–	SW	Grave (0%)
Intrão 2	<i>Splicing</i> aberrante do Intrão 2	656 A/C-G	SW, SV	Grave (ND)
Exão 3	Delecção de 8 bp	G110 8nt	SW	Grave (0%)
Exão 4	Mutação <i>missense</i>	I172N	SV	Grave (1%)
Exão 6	Mutações <i>cluster</i>	I236N V237E M239K	SW	Grave (0%)
Exão 8	Mutação <i>nonsense</i>	Q318X	SW	Grave (0%)
Exão 8	Mutação <i>missense</i>	R356W	SW, SV	Grave (0%)
Exão 10	Mutação <i>missense</i>	R483P	SW	Grave (1–2%)

**Tabela 9:** Mutações comuns do gene *CYP21A2*. NC = não clássica; SV = virilizante simples; SW = perdedora de sal. Adaptado de Nimkarn e al. (2007).

Estão listadas mais de 90 mutações raras, que não dependem do pseudogene, na *Human Gene Mutation Database* e no *Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee*, tendo a grande maioria sido identificadas numa única família ou em pequenas populações. Mutações novas ou raras foram detetadas a uma razão de 3 a 5% em estudos de coorte de doentes com CAH *CYP21A2*, sendo que na maioria das populações, são detetáveis mutações derivadas do pseudogene em frequências similares. Por outro lado, a frequência alélica das mutações mais comuns varia consideravelmente (Krone et al., 2009).

Os defeitos genéticos do *CYP21A2* são classificados em três categorias de acordo com a atividade enzimática residual, que correspondem a cada uma das três variantes de CAH *CYP21A2* (Skordis et al., 2011). Estes fenótipos são causados por mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas do gene *CYP21A2*, sendo que 65 a 75% dos doentes com CAH



CYP21A2 apresentam heterozigotia composta (sendo os restantes homozigóticos) (Krone et al., 2009).

O significado clínico da heterozigotia simples não está completamente esclarecido, e aparentemente não condiciona uma disfunção reprodutiva (podendo no entanto causar sinais de hiperandrogenismo na mulher adulta) (Stewart e Krone, 2011).

O fenótipo perdedor de sal está associado a mutações que condicionam uma inativação completa da CYP21A2 (Padidela e Hindmarsh, 2010). É causada por grandes deleções ou conversões, codões *stop* prematuros, mutações *frameshift* ou outras que reduzam a atividade enzimática em mais de 98% (Miller e Auchus, 2011).

Três alterações específicas associadas a este fenótipo são uma deleção de 8 pares de bases no exão 3, uma inserção T no exão 7, e um *stop* Gly 318 no exão 8. Estas alterações provocam um *frameshift* ou um *stop* prematuro (Miller e Auchus, 2011).

Uma mutação *splice* no intrão 2 está associada a um fenótipo variável dentro deste grupo, o que é explicado pelo *splicing* variável que esta pode condicionar (Nimkarn e New, 2009).

A uma atividade enzimática residual de cerca de 2% corresponde a variante virilizante simples (Skordis e al., 2011), sendo suficiente para não comprometer a produção de aldosterona (Claahsen-van der Grinten et al., 2011). Estes doentes têm mutações *missense*, sendo a mais frequente a I172N (Miller e Auchus, 2011), que preserva aproximadamente 1 a 2% da função enzimática (Speiser et al., 2010).

Por seu turno, a variante não clássica tem associada atividades residuais enzimáticas maiores (de 10 a 75%) (Skordis et al., 2011). A mutação mais frequente nestes doentes é a V281L (Miller e Auchus, 2011), que está associada a uma redução da função enzimática de

50-80% e corresponde a cerca de 70% dos alelos que condicionam este fenótipo (Speiser et al., 2010).

### **Correlação geno-fenotípica**

Em geral, existe uma boa correlação entre o alelo com a mutação menos grave (que codifica uma maior atividade residual do CYP21A2) e o fenótipo clínico (Krone et al., 2009). Esta associação é mais evidente nos fenótipos perdedor de sal e virilizante simples, principalmente no que diz respeito aos défices hormonais (mineralo e glicocorticóide). Assim, é possível distinguir os fenótipos clássicos do não clássico em contexto de diagnóstico pré-natal na maioria das situações (Nimkarn e New, 2009).

A discrepância entre genótipo e fenótipo é, no entanto, relativamente comum, mesmo nas mutações menos graves (como a V281L, a P30L e a I172N) (Nimkarn e New, 2009). É o caso da mutação I172N que tanto pode apresentar o fenótipo virilizante simples como perdedor de sal (Padidela e Hindmarsh, 2010). Já as mutações V281L e P20L estão associadas quer à CAH clássica quer à sua variante clássica (Nimkarn e New, 2009).

Na CAH CYP21A2 a correlação entre genótipo e virilização é muito menos evidente, postulando-se a existência de outros fatores para além de mutações no *CYP21A2* com relevância na variabilidade de efeitos androgénicos nestes doentes. Alguns autores defendem que o número de repetições CAG do recetor de androgénio influencia o grau de virilização (Rocha et al., 2008), o que não é consensual (Welzer et al., 2010). Outro modulador considerado é o POR, que é codificado por um gene bastante polimórfico (Krone et al., 2009). A presença de 21-hidroxilação extra-cortical e a existência variações no metabolismo e sensibilidade androgénicas são também fatores que podem explicar eventuais discrepâncias geno-fenotípicas (Miller e Auchus, 2011).

### c. Diagnóstico do recém-nascido

#### Rastreio neonatal

Sendo a CAH CYP21A2 uma doença comum o seu rastreio neonatal foi adotado por alguns países (Hayashi et al., 2011). A sua implementação permite identificar as crianças em risco de crise adrenal, reduzindo a morbilidade e a mortalidade associadas a esta doença. Além disso, apesar de ser aparentemente benéfico apenas no sexo masculino, o rastreio permite uma atribuição de género mais rápida ao recém-nascido virilizado (Speiser et al., 2010).

Os teste de primeira linha no rastreio da CAH CYP21A2 consiste na medição da concentração de 17OHP em amostra de sangue seco em papel de filtro por imunoensaio (Kochar e Jindal, 2011).

Para evitar falsos positivos é necessário ter em conta que este teste é pouco fiável nos primeiros 2 dias de vida (devido a uma subida fisiológica dos níveis de 17OHP), bem como em recém-nascidos prematuros, doentes ou em stresse. Por outro lado, a administração de corticosteróides no período pré-natal (usados com frequência para induzir a maturação pulmonar) pode provocar uma redução na concentração de 17OHP (Hayashi et al., 2011).

A estratificação dos recém-nascidos não é consensual, existindo países que a fazem por peso e outros por idade gestacional (tendo esta última medida uma melhor correlação com os níveis de 17OHP) (Speiser et al., 2010).

Tal como acontece em todos os rastreios, o teste de primeira linha pretende maximizar a sensibilidade, o que acaba por sacrificar um pouco a especificidade. Assim, torna-se necessário um teste de segunda linha que confirme o resultado inicial, pois os níveis de *cutoff* utilizados no rastreio implicam que cerca de 1% dos recém-nascidos apresentem um resultado positivo (destes, estima-se que apenas 1 em cada 100 terá, de facto, CAH CYP21A2). Os

testes de segunda linha atualmente disponíveis são bioquímicos ou então de genética molecular (Speiser et al., 2010).

Uma abordagem possível para o teste de segunda linha é aumentar a especificidade do imunoensaio inicial utilizando a técnica de extração por solvente orgânico (o que não elimina completamente os falsos positivos) (Speiser et al., 2010). Uma técnica recente, a cromatografia líquida seguida de espectrometria de massa (LS-MS) é uma opção mais robusta, sendo já utilizada em alguns países como teste de segunda linha. A LC-MS é um método rápido, fiável e reprodutível, e que também permite distinguir a CAH CYP21A2 da CAH CYP11B1 (Janzen et al., 2011).

Há autores que sugerem que a genotipagem do CYP21A2 é útil como complemento à análise hormonal, pois consegue identificar cerca de 90% dos alelos associados à CAH CYP21A2 (que correspondem às 10 mutações mais comuns). As desvantagens do estudo genético incluem um custo elevado e uma importante taxa de falsos negativos associada (Speiser et al., 2010).

### **Diagnóstico laboratorial perante suspeita clínica**

No recém-nascido do sexo feminino virilizado o primeiro passo diagnóstico consiste em confirmar a inexistência do gene *SRY* por hibridização *in situ* (seguida habitualmente do estudo do cariótipo). Existindo suspeita clínica de CAH CYP21A2 é sempre necessário um estudo laboratorial que confirme a presença da doença (Hindmarsh, 2009).

O diagnóstico específico da variante perdedora de sal é feito através da observação de uma subida da caliémia seguida de hiponatremia nos primeiros 7 a 10 dias de vida. Estas alterações estão associadas a um aumento da actividade da renina plasmática (PRA) e, na ausência de terapêutica, a uma crise adrenal (Padidela e Hindmarsh, 2010).

De relevar que não é possível diagnosticar estes doentes através da concentração de aldosterona, pois esta pode apresentar-se normal ou mesmo elevada (devido a uma resistência fisiológica aumentada e a uma possível interferência de outros esteróides na medição) (Padidela e Hindmarsh, 2010).

#### **d. Tratamento pré-natal**

O objetivo do tratamento pré-natal é prevenir a virilização dos genitais externos (e portanto a necessidade de cirurgia e o stresse emocional associado ao nascimento de um recém-nascido com ambiguidade genital), e por isso não tem interesse ser iniciado após 9 semanas de amenorreia (Speiser et al., 2010). A dexametasona é o fármaco de escolha pois a sua ligação às proteínas plasmáticas maternas é mínima e, ao contrário da hidrocortisona, não é desativada pela placenta, o que lhe permite atravessar a barreira feto-placentária (Speiser et al., 2010; Stewart e Krone, 2011). A sua longa semi-vida também contribui para a sua eficácia (Nimkarn e New, 2009). O seu mecanismo de ação não está, no entanto, completamente esclarecido (Speiser et al., 2010).

Quando o tratamento se inicia antes das 8 semanas de gestação isto acontece de forma cega, não sendo ainda conhecido o sexo do embrião ou se este está afetado pela CAH CYP21A2. Se, após diagnóstico pré-natal, se concluir que o embrião é do sexo masculino ou que não está afetado pela doença o tratamento é então descontinuado. Caso contrário, a administração de dexametasona continua até ao termo da gestação. A dosagem habitualmente utilizada é de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$  de dexametasona (de acordo com o peso pré-gestacional da grávida) dividida em 3 doses diárias (Nimkarn e New, 2009).

É necessário vigiar possíveis efeitos adversos da dexametasona na mãe, com medições regulares de tensão arterial, peso, glicosúria, hemoglobina glicada, e estar atento a sinais como edemas ou estrias cutâneas. A concentração urinária materna de estriol pode ser

monitorizada a partir das 15-20 semanas de gestação como indicador de supressão androgénica fetal, e também para assegurar a adesão à terapêutica (Nimkarn e New, 2009).

### **Complicações maternas**

A incidência de complicações maternas é estimada em 10-20% (Speiser e Miller, 2010). Desconforto gastrointestinal moderado, aumento ponderal, perturbações do humor, edema dos membros inferiores e hipertensão arterial moderada são as queixas mais comuns. Apesar de terem sido encontradas complicações mais graves (que incluem estrias, grande aumento de peso, hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional), não se observam diferenças estatisticamente significativas quando comparadas com os grupos controlo. As complicações maternas são assim modestas e portanto controláveis (Speiser et al., 2010), existindo relatos de que o aumento ponderal, o edema e as estrias cedem após cessação da terapêutica (Nimkarn e New, 2009).

### **Complicações fetais**

Não existe de momento associação causal entre a administração de altas doses de GC durante a gravidez e malformações congénitas na espécie humana (Speiser e Miller, 2010), embora estas conclusões sejam de estudos com GC inativados pela placenta e que portanto não afetam o feto (Speiser et al., 2010). Admite-se que a administração de dexametasona no período pré-natal pode ter efeitos metabólicos e psico-intelectuais nefastos na criança (Stewart e Krone, 2011).

### **Vantagens**

Se a dexametasona for adequadamente administrada e com boa adesão à terapêutica observam-se bons resultados nos fetos afetados, com uma anatomia normal ou quase normal

dos genitais externos (compatível com o coito, fertilidade e função urinária normais), evitando-se assim a genitoplastia. Um estudo recente em crianças tratadas com corticoterapia pré-natal não encontrou diferenças significativas relativamente aos controlos no que diz respeito a: diabetes, obesidade, fraturas, hipertensão, identidade sexual, comportamento, cognição e memória (New, 2010).

### **Desvantagens**

O tratamento pré-natal não modifica a necessidade de tratamento hormonal de substituição ao longo da vida, a necessidade de monitorização médica cuidada ou o risco de crise adrenal (no caso de interrupção da terapêutica) (Speiser et al., 2010).

Estão por determinar a dose e duração ideais do tratamento pré-natal. Os níveis fetais de cortisol são baixos no início da gestação, subindo pelas 8-12 semanas (durante a diferenciação dos genitais externos), descem para cerca de 10% dos níveis maternos a meio da gestação, e voltam a subir no terceiro trimestre. A administração de uma dose constante de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$  de dexametasona resulta em níveis de GC fetais cerca de 60 vezes superiores aos fisiológicos (Speiser et al., 2010). A possibilidade de reduzir a dose de dexametasona no final da gravidez não foi ainda sistematicamente testada (Speiser e Miller, 2010).

O número de fetos desnecessariamente tratados é relativamente elevada, pois o diagnóstico pré-natal só é possível após o início da terapêutica (o que levanta questões éticas) (Speiser et al., 2010). Mesmo utilizando as técnicas diagnósticas mais recentes, quando o genótipo é conhecido o tratamento já expôs o feto à dexametasona durante cerca de 7 semanas. (Speiser e Miller, 2010).

A favor	Contra
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilidade de prevenir virilização marcada no sexo feminino</li> <li>• Não estão provados efeitos adversos graves da dexametasona quer na mãe quer no feto</li> <li>• Observações de longo prazo em estudos animais apresentam garantias de segurança</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O tratamento tem de ser iniciado antes do diagnóstico, o que implica um número elevado de fetos desnecessariamente tratados</li> <li>• Os níveis de GC circulantes no feto são 60 a 100 superiores aos fisiológicos</li> <li>• Os GC são neurotóxicos para o feto em estudos em animais, e a evidência acumulada sugere efeitos adversos no neurodesenvolvimento em humanos (embora moderados)</li> </ul>

**Tabela 10:** Argumentos a favor e contra o tratamento pré-natal com dexametasona na CAH CYP21A2.

### e. Genitoplastia

As cirurgias corretivas são uma abordagem terapêutica importante na criança com virilização marcada (Stewart e Krone, 2011) sendo que em casos mais moderados (como na clitoromegália ligeira) esta opção raramente é considerada (Hughes, 2009).

A decisão de proceder à genitoplastia deve ser tomada pelos pais (ou a quem estiver confiada a guarda da criança) com o conhecimento não só dos aspetos técnicos da cirurgia e das suas complicações, mas também das potenciais implicações na vida sexual futura (Crouch et al., 2008).

De relevar que a ambiguidade genital não carece habitualmente de intervenção cirúrgica urgente (excetuando-se as malformações do trato urinário), não estando ainda estabelecida a altura ideal para a cirurgia. No período neonatal a elasticidade da vagina é maior, o que facilitaria a reconstrução vaginal. No entanto, uma intervenção mais tardia diminui o risco de estenose vaginal a longo prazo (Speiser et al., 2010), existindo autores que defendem o adiamento da vaginoplastia até à puberdade. Há também quem defenda que todos os procedimentos cirúrgicos devam ser adiados até que a doente possa dar o seu consentimento informado. Na prática, a cirurgia é efetuada na maioria dos casos entre os 12 e os 18 meses de idade (Hughes, 2009).



O método que hoje em dia apresenta melhores resultados consiste numa reparação completa num único tempo cirúrgico, com utilização das técnicas mais recentes de vaginoplastia (ligação da vagina ao pavimento pélvico), clitoroplastia (remoção dos corpos cavernosos, o que os impede de crescer posteriormente) e perinioplastia (reconstrução dos pequenos lábios, grandes lábios e clitóris) (Vidal et al., 2010; Stewart e Krone, 2011).

A avaliação pré-operatória inclui a definição do nível de confluência entre a cavidade vaginal e a uretra, através da uretro-vaginoscopia e/ou utretrogenitografia de contraste (Vidal et al., 2010). Alguns autores defendem que este exame complementar de diagnóstico não esclarece a anatomia urogenital em 25% dos doentes e que não influencia a abordagem cirúrgica (VanderBrink et al., 2010), o que não é consensual. Outros exames como a ultrassonografia pélvica e a ressonância magnética pélvica podem ser úteis para ajudar a esclarecer a anatomia local (Vidal et al., 2010).

### **Pontos a favor**

Na ausência de genitoplastia, a atribuição do sexo masculino a uma criança de cariótipo 46,XX impede a fertilidade, sendo também comum existirem perturbações da identidade sexual. A incongruência entre o género atribuído à criança e a aparência genital, a possibilidade de conflitos familiares acerca do sexo da criança, a curiosidade de terceiros (incluindo profissionais de saúde) e uma baixa autoestima são complicações documentadas nestes doentes, bem como o isolamento social (principalmente em situações que impliquem nudez), a ausência de interações românticas e de envolvimento sexual (Speiser et al., 2010).

Em doentes com virilização marcada a intervenção cirúrgica facilita a relação sexual heterossexual e a gravidez, se desejados. A fertilidade e a fecundidade, embora reduzidas pela CAH CYP21A2, permanecem viáveis (Speiser et al., 2010).

Apesar de estarem documentadas complicações importantes da cirurgia corretiva, é defensável que os dados atualmente disponíveis não são suficientes para se tirarem conclusões definitivas. Além disso, as técnicas cirúrgicas atualmente disponíveis não são inteiramente comparáveis com as que foram utilizadas nos doentes que são hoje adultos (podendo eventualmente apresentar melhorias significativas nos resultados cosméticos e funcionais) (Speiser et al., 2010). O facto de a genitoplastia não causar sintomatologia urinária na maioria dos doentes é também favorável à realização desta (Camanni et al., 2009).

### **Pontos contra**

A genoplastia diminui significativamente a sensibilidade nas zonas intervencionadas, estando a cirurgia associada a dificuldades sexuais (Crouch et al., 2008). Séries de seguimento a longo prazo documentam uma pobre qualidade de vida sexual, com coito doloroso (por estenose vaginal) e anorgasmia. Os resultados são piores na CAH perdedora de sal, principalmente no que se refere à fertilidade (Stikkelbroeck et al., 2003; Vidal et al., 2010).

Outro fator a ter em conta é que não está ainda estudado o papel da psicoterapia nas disfunções psicossociais associadas à ambiguidade genital (Speiser et al., 2010).

### **f. Tratamento e prevenção das crises adrenais**

Ocorrendo uma crise adrenal com choque, a criança necessita de reanimação intravenosa urgente com soro fisiológico, glicose, e hidrocortisona (Padidela e Hindmarsh, 2010). Esta é uma situação que se pretende evitar a todo o custo, e por isso a prevenção assume aqui um papel fundamental.

Nos recém-nascidos do sexo feminino com ambiguidade genital e do sexo masculino com história familiar de CAH CYP21A2 a crise adrenal pode ser evitada através da monitorização diária das concentrações séricas de electrólitos no período neonatal. A primeira alteração a

surgir é o aparecimento de hipercaliémia (acima de  $5,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), que pode estar associada a uma natrémia normal-baixa ou mesmo a uma hiponatrémia (Padidela e Hindmarsh, 2010).

Nestes casos, já estará provavelmente instituída uma terapêutica de fundo glico e mineralocorticoide, sendo necessário introduzir suplementação com sódio ( $10 \text{ a } 12 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ ). Se não ocorrer uma crise adrenal nos primeiros 7 a 10 dias de vida, deve ser feita uma medição dos eletrólitos séricos bissemanalmente e uma avaliação semanal da progressão ponderal até às 6-8 semanas de vida (Padidela e Hindmarsh, 2010).

#### **IV. Na criança**

##### **a. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da criança com CAH CYP21A2 surgem na sequência dos sintomas apresentados no período neonatal. O hiperandrogenismo presente nestes doentes provoca com frequência maturação sexual precoce durante a infância. Além disso, existe igualmente risco de ocorrência de crises adrenais, o que exige a sua prevenção.

##### **Maturação sexual precoce**

Na ausência de tratamento, a criança com CAH CYP21A2 apresenta entre os 3 e os 7 anos de idade sinais de maturação sexual precoce (PSM), que se define como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários numa idade inapropriadamente jovem. Em países onde o rastreio não está implementado, o diagnóstico das crianças do sexo masculino com a variante virilizante simples é com frequência feito apenas nesta altura (Stewart e Krone, 2011; Miller e Auchus, 2011). De notar que a PSM pode estar presentes em todos os fenótipos da doença (VanRyzin, 2009).

Como a PSM da CYP21A2 não é mediada pelo eixo HPG, estes doentes não apresentam uma puberdade harmoniosa (Leung e Robson, 2008). De facto, o hiperandrogenismo cortical na CAH CYP21A2 induz uma adrenaquia precoce (identificável pelo aparecimento de pilosidade púbica ou axilar antes dos 8 anos de idade nas raparigas e antes dos 9 nos rapazes). Outros sinais de hiperandrogenismo nestes doentes incluem acne, crescimento linear acelerado e maturação óssea precoce com compromisso da altura em adulto (VanRyzin, 2009). No rapaz, podemos também encontrar crescimento do pénis e pigmentação do escroto sem aumento do volume testicular (como seria de esperar na puberdade centralmente mediada). No sexo feminino, pode existir clitoromegália (Styne e Grumbach, 2011).

**Causas de maturação sexual precoce**

- Puberdade central precoce
- Pseudopuberdade precoce
- Telarca
- Variantes da telarca
- Adrenarca precoce isolada
- Menarca isolada
- Hipotiroidismo

**Tabela 11.** Segundo Styne e Grumbach, 2011.

No contexto das PSM, a CAH CYP21A2 classifica-se como pseudopuberdade precoce (ou puberdade periférica precoce).

**Outras manifestações**

Infelizmente, as manifestações clínicas da CAH CYP21A2 nas crianças não se limitam às anteriormente descritas. O hiperandrogenismo é com frequência difícil de controlar, e muitas vezes compromete a altura no adulto, que nestes doentes é significativamente inferior à população geral. Isto acontece porque o surto de crescimento próprio da puberdade ocorre mais cedo, e ocorre com frequência encerramento precoce das epífises. Como veremos, estes doentes são tratados cronicamente com GC sintéticos, que em excesso também contribuem para o atraso de crescimento (sabe-se, por exemplo, que o sobretratamento nos primeiros 2 anos de vida suprime o surto de crescimento do lactente, que é a fase da vida extra-uterina em que o ser humano cresce a maior velocidade) (Stewart e Krone, 2011).

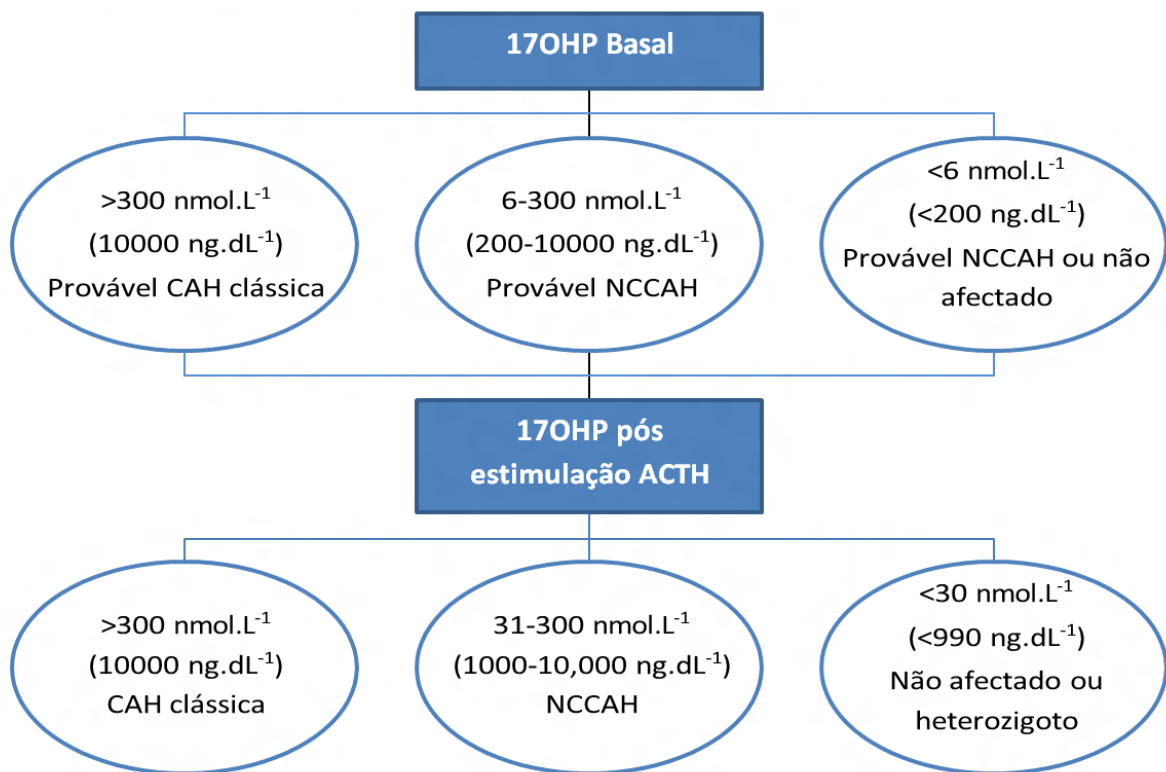
Outras manifestações relacionadas com a terapêutica farmacológica incluem um aumento da massa gorda com obesidade e insulinoresistência, sinais que indicam síndrome de Cushing iatrogénico (que se pode manter na idade adulta) (Padidela e Hindmarsh, 2010). A

maturação óssea precoce e uma história familiar de obesidade são também fatores associados um IMC elevado nestes doentes (Stewart e Krone, 2011).

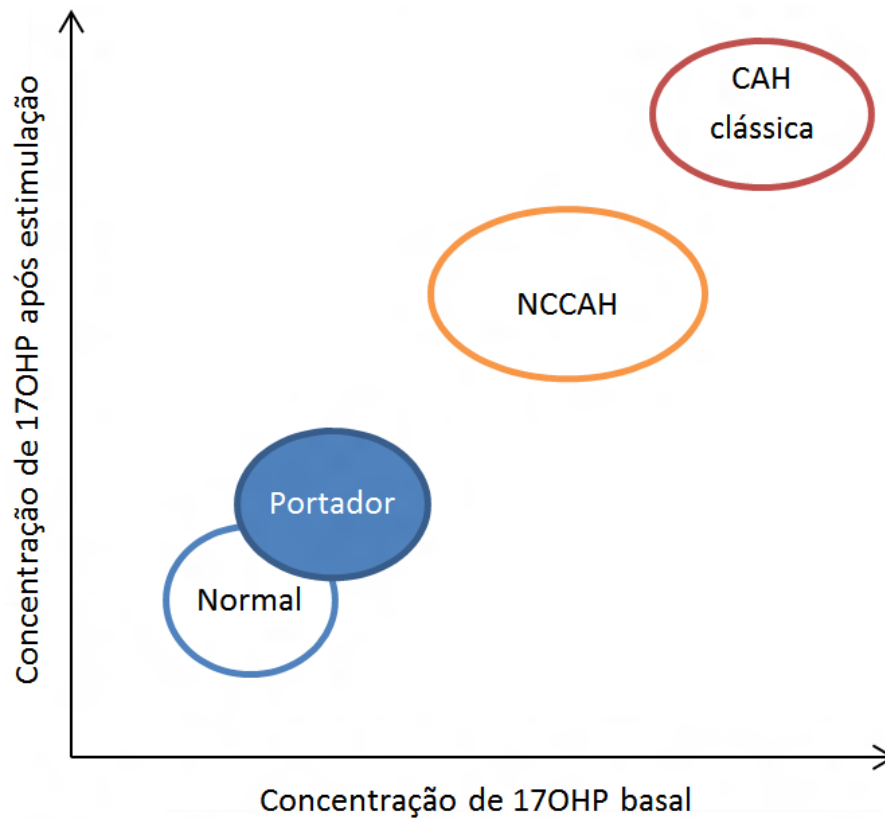
Por outro lado, sabe-se hoje que o hiperandrogenismo pré-natal influencia decisivamente o desenvolvimento psico-motor das meninas com CAH CYP21A2, que se torna mais parecido com o do sexo masculino (sendo esta semelhança mais pronunciada nas formas mais graves da doença). Estas doentes apresentam um aumento da força muscular e uma diminuição da motricidade fina quando comparadas com os grupos controlo (Collaer et al., 2009), assim como uma melhor cognição espacial (Mueller et al., 2008). Existem também diferenças significativas no modo de brincar, que também é mais aproximado do do sexo masculino (Pasterski et al., 2011).

### b. Diagnóstico

O diagnóstico da CAH CYP21A2 clássica na criança baseia-se na medição ao acaso da 17OHP (o principal substrato do enzima afetado) e na exclusão de outras patologias onde este esteróide também possa apresentar níveis elevados (Speiser et al., 2010). Em situações *borderline*, pode ser necessário a medição da 17OHP antes e 60 minutos após estimulação com ACTH (na sua forma sintética, tetracosactídeo) (Huyin et al., 2009, Vieira et al., 2011). Em último caso, poderá ser necessário recorrer ao estudo genético (é considerado de última linha pois não distingue com segurança os diferentes fenótipos, podendo no entanto identificar indivíduos afetados) (Speiser et al., 2010).



**Figura 8:** Diagnóstico laboratorial de CAH CYP21A2. CAH = hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2; NCCAH = hiperplasia suprarrenal congénita CYP21A2 não-clássica; 17OHP = 17-hidroxiprogesterona. Adaptado de Speiser et al., 2010.



**Figura 9:** Normograma simplificado ilustrativo da relação entre os níveis basais de 17OHP e os níveis de 17OHP 60 minutos após a administração com ACTH sintético (250 µg intravenoso). Adaptado de Huyin et al., 2009.

Outros esteróides habitualmente elevados incluem o 21-desoxicortisol, a androstenediona e a testosterona, que podem igualmente ser úteis no diagnóstico (Stewart e Krone, 2011).

Tal como referido no recém-nascido, a determinação da PRA e do rácio aldosterona/PRA é importante no diagnóstico da variante perdedora de sal, situação em que se encontra aumentado (Speiser et al., 2010).



### c. Tratamento crónico

A CAH CYP21A2 é uma doença crónica, e o seu tratamento deve ser feito de forma contínua durante a infância (e também ao longo da vida adulta). A tabela em baixo apresenta os fármacos e as dosagens que reúnem mais consenso na terapêutica crónica em crianças com CAH CYP21A2:

Fármaco	Dose	Distribuição diária
Hidrocortisona (comprimidos)	10 a 15 mg.m <sup>-2</sup> .d <sup>-1</sup>	3 id
9α-fludrocortisona (comprimidos)	50 a 200 µg.d <sup>-1</sup>	1-2 id
Suplementação com cloreto de sódio	1 a 2 g.d <sup>-1</sup> (17-34 mEq.d <sup>-1</sup> )	Distribuído pelas mamadas

**Tabela 12:** Tratamento de manutenção na infância. Adaptado de Speiser et al., 2010.

### Glicocorticóides

O uso de glicocorticóides na criança pretende evitar o hipocortisolismo e também a virilização (diminuindo a libertação de ACTH hipofisário por retrocontrolo negativo e consequentemente a produção de androgénios) (Huyun et al., 2009). Está por isso indicada em todos os doentes com CAH CYP21A2 clássica.

O tratamento das crianças com a variante não clássica é recomendado em casos sintomáticos, ou seja, nos que se apresentam em idade pediátrica com idade óssea avançada e com uma previsão da estatura final baixa (VanRyzin, 2009). De notar que estes doentes cessam habitualmente o tratamento com GC na idade adulta (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

O tratamento correto depende de um difícil equilíbrio entre hiperandrogenismo e hipercortisolismo (Stewart e Krone, 2011). O hiperandrogenismo provoca uma aceleração de crescimento, mas também o encerramento precoce das epífises comprometendo portanto a altura no adulto. Por outro lado, na CAH CYP21A2 o tratamento com GC tem de ser feito em doses suprafisiológicas para assegurar uma descida adequada da ACTH (pois os GC exógenos

não reproduzem a normal relação temporal que existe entre a libertação de ACTH, libertação de cortisol e retrocontrolo negativo), o que também acaba por afetar a altura (Claahsen-van der Grinten et al., 2011; Newfield, 2009).

Existe também uma grande variabilidade individual no metabolismo, depuração e absorção de glicocorticóides exógenos, outro fator que contribui para a necessidade de monitorizar regularmente o tratamento (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

### **Hidrocortisona**

Na criança o GC que reúne mais consenso é a hidrocortisona (HC), a forma sintética do cortisol endógeno (Speiser et al., 2010). Nas crianças e nos adolescentes este fármaco tem uma maior biodisponibilidade após administração oral (> 90%), atingindo a sua concentração plasmática máxima em uma a duas horas. Apresenta uma farmacocinética não-linear (em parte devido a uma ligação extensa às proteínas plasmáticas) e por isso em doses mais elevadas tem uma depuração mais rápida. Sabe-se também que a depuração da HC é mais baixa durante a tarde em cerca de 26% (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

A HC é habitualmente administrada 3 vezes por dia. As suas características farmacológicas tornam difícil baixar as concentrações de ACTH na madrugada (altura em que esta tem um pico), pois mesmo administrando uma dose mais elevada à noite sabe-se que o seu efeito supressor é perdido pelas 3h00. Uma opção seria administrar esta dose o mais tarde possível (Hindmarsh, 2009). Há, no entanto, autores que defendem a administração da dose mais elevada de manhã (Claahsen-van der Grinten et al., 2011), não estando ainda identificado qual o regime posológico ideal, ou sequer se se justifica administrar uma dose mais elevada que as restantes (Speiser et al., 2010).

As suspensões de HC não são recomendadas apesar das vantagens que trariam, principalmente em crianças pequenas (onde é necessário esmagar o comprimido e misturá-lo

com água ou comida, ou então abrir a cápsula se for esta a forma farmacêutica utilizada). Numa suspensão o fármaco tem uma distribuição não uniforme no frasco, o que não permite uma dosagem precisa, contraindicando a sua utilização na CAH CYP21A2 (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

### **Ajuste da dosagem à idade**

Na criança pequena (até um ano de idade) a maioria dos autores defendem a possibilidade de exceder as doses de glicocorticóides recomendadas (com o objetivo de reduzir o hiperandrogenismo), ajustando-as quando os níveis-alvo forem atingidos (Speiser et al., 2010). No entanto, nesta idade existe uma menor sensibilidade aos androgénios e um marcado efeito da HC no crescimento, pelo que há quem recomende, pelo contrário, a utilização de doses baixas mesmo perante supressão incompleta da androgénese (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

### **Mineralocorticóides e suplementação salina**

Todos os doentes com CAH CYP21A2 apresentam um défice mineralocorticóide, que pode não ser clinicamente aparente. Assim, um rácio aldosterona/PAR alterado é indicação para substituição mineralocorticóide, independentemente da variante clínica (Speiser et al., 2010).

A 9 $\alpha$ -fludrocortisona é o fármaco de escolha (Huyun et al., 2009). De notar que esta molécula apresenta semelhanças com a dexametasona e que portanto a sua administração, principalmente em doses elevadas, deve ser tida em conta no cálculo da dose diária total de glicocorticóides (Padidela e Hindmarsh, 2010).

As doses de 9 $\alpha$ -fludrocortisona necessárias durante os primeiros dois anos são mais elevadas que noutras fases da vida (Padidela e Hindmarsh, 2010), havendo até doentes que

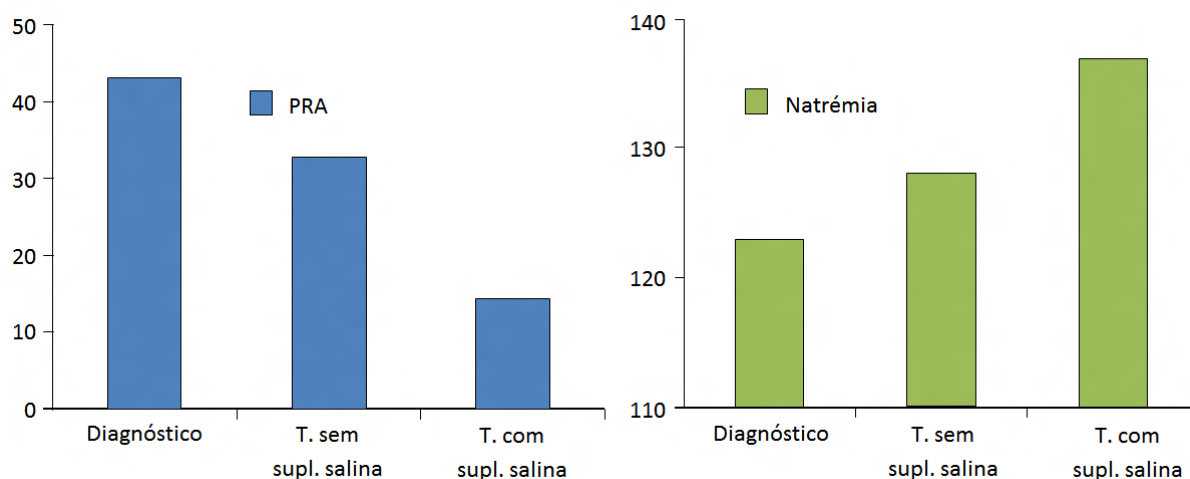
conseguem recuperar da sua insuficiência mineralocorticóide (possivelmente devido à existência de 21-hidroxilação extra-cortical). É por isso necessário avaliar com frequência a necessidade de substituição farmacológica (com base na tensão arterial, PRA e rácio aldosterona/PRA) (Speiser et al.,2010).

A 9 $\alpha$ -fludrocortisona é habitualmente administrada uma vez por dia, sendo também praticável a divisão da dose em duas tomas diárias. Isto pode ser especialmente valioso na abordagem de situações fisiológicas em que haja perda aumentada de fluidos e eletrólitos (como no caso de temperaturas atmosféricas elevadas) ou quando os doentes necessitem de doses mais elevadas e mais frequentes de 9 $\alpha$ -fludrocortisona (Padidela e Hindmarsh, 2010; Stewart e Krone, 2011).

Para além da terapêutica mineralocorticóide, a suplementação de sal é necessária nos lactentes com a variante perdedora de sal pois a ingestão diária de leite (materno ou adaptado) fornece apenas 2 mmol.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de sódio, o que é insuficiente. A não ser que haja uma substituição de sódio adequada o simples aumento da dose de 9 $\alpha$ -fludrocortisona não normaliza a natrémia. Há quem defenda o tratamento destes doentes com doses mais elevadas de 9 $\alpha$ -fludrocortisona (até 350  $\mu$ g.dia<sup>-1</sup>), mas a conduta mais consensual consiste na administração de uma dose de 9 $\alpha$ -fludrocortisona de 150  $\mu$ g.m<sup>-2</sup>.dia<sup>-1</sup> (aproximadamente 50  $\mu$ g.dia<sup>-1</sup>) com uma suplementação salina de 5-8 mmol.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> (Padidela e Hindmarsh, 2010).

Em caso de hiponatrémia persistente deve-se tentar em primeiro lugar aumentar o suplemento de sódio e só depois a dose de 9 $\alpha$ -fludrocortisona (Padidela e Hindmarsh, 2010).

De relevar que quando a criança inicia a diversificação alimentar, cerca dos 6 meses de idade, a suplementação em sódio deixa geralmente de ser necessária (Padidela e Hindmarsh, 2010).



**Figura 10:** Alterações na atividade plasmática da renina (PRA) e da natrémia durante o tratamento da CAH CYP21A2 no lactente. T. sem suplementação salina = terapêutica sem suplementação salina; T. com supl. salina = terapêutica com suplementação salina. Adaptado de Hindmarsh, 2009.

#### d. Monitorização

A monitorização da terapêutica é especialmente difícil na CAH. Sinais como a redução ou aumento da velocidade de crescimento, virilização e maturação óssea prematura ou tardia sugerem sub ou sobretreamento, sendo por isso vigiar estes parâmetros com frequência. Não é desejável, no entanto, esperar por estas manifestações para ajustar a terapêutica (Hindmarsh, 2009).

O uso de dados laboratoriais é assim imprescindível, usando como indicadores as concentrações de 17OHP, androstenediona e testosterona no sangue, saliva, urina, ou em papel de filtro (Speiser et al., 2010). A concentração de 17OHP é utilizada como um indicador da inibição da ACTH, enquanto a concentração da androstenediona se relaciona a androgénese. Nestes doentes a concentração isolada de ACTH não tem interesse clínico, pois é variável ao longo do dia (dependendo da posologia GC) e a sua normalização implica frequentemente sobredosagem (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

Em certos casos é necessário fazer um estudo da curva diária de ACTH e de 17OHP, que possa confirmar ou infirmar a eficácia do tratamento (Stewart e Krone, 2011).

De relevar que a dose ideal de GC não suprime completamente a 17OHP e os seus metabolitos, e mantém a concentração das hormonas sexuais nos valores médios espectáveis para a idade e o sexo (Stewart e Krone, 2011). Níveis normais de 17OHP são um sinal de sobretratamento, sendo que os ajustes à terapêutica devem ser feitos com base no contexto clínico e não apenas numa única medição (Speiser et al., 2010). As concentrações a atingir dependem também da idade do doente e portanto dos objetivos a atingir naquela fase específica (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

Por sua vez, a monitorização da terapêutica com 9 $\alpha$ -fludrocortisona é efetuada através da PRA, do rácio aldosterona/PRA, dos parâmetros hidro-eletrolíticos e da tensão arterial (Huyun et al., 2009; Hindmarsh, 2009).

É também necessário também vigiar outras complicações da doença, o que inclui medições regulares da glicémia em jejum, da insulinémia e perfil lipídico (Hindmarsh, 2009).

#### e. Tratamento de stresse

O risco de crise adrenal continua presente durante a infância. A sua prevenção passa necessariamente pela identificação das situações que a possam provocar, e de uma adequada atitude terapêutica (Hindmarsh, 2009).

Em caso de doença febril (> 38,5°C), gastroenterite com desidratação, grande cirurgia com anestesia geral e evento traumático major está indicada a administração de HC intravenosa, 4 a 6 vezes por dia, até a situação de stresse resolver. Esta atitude é desnecessária nos doentes com a variante não-clássica, a não ser que apresentem importante compromisso da função suprarrenal (patológico ou iatrogénico) (Speiser et al., 2010).

Idade	Dose HC intravenosa inicial
Lactente e pré-escolar	25
Escolar	50

**Tabela 13:** Doses de stresse de hidrocortisona. Doses sucessivas são administradas 4 a 6 vezes por dia. Adaptado de Speiser et al., 2010.

A maioria dos autores considera que as doses de stresse de HC são suficientes para fazer uma substituição mineralocorticóide eficaz (Speiser et al., 2010). No entanto, há quem defenda que a necessidade de substituição mineralocorticóide extra no caso cirurgia eletiva não é clara, sugerindo a administração de uma dose de 9 $\alpha$ -fludrocortisona intravenosa nestas situações (Padidela e Hindmarsh, 2010).

Na criança pequena o risco de hipoglicémia e desequilíbrio eletrolítico é maior, pelo que devem fazer suplementação glicémica e salina na doença febril (Speiser et al., 2010).

## **f. Tratamentos experimentais**

### **Outros glicocorticóides**

Há autores que defendem o uso da dexametasona antes da idade adulta na CAH CYP21A2 (Rivkees e Stephenson, 2010). No entanto, esta atitude não é consensual, pois sabe-se que o uso de glicocorticóides de maior duração de ação e potência (como a dexametasona) em crianças e a adolescentes aumenta o risco de atraso de crescimento (Speiser et al.,2010).

Ao comparar a potência dos GC sintéticos, considera-se habitualmente que a dexametasona é 30 vezes mais potente que a HC. No entanto, esta comparação é feita com base na sua atividade anti-inflamatória, e tende a subestimar a capacidade da dexametasona em suprimir a androgénese, segundo alguns autores (que é na realidade 80 vezes superior à da HC) (Rivkees e Stephenson, 2010).

Partindo deste princípio, é possível fazer um tratamento eficaz da CAH CYP21A2 utilizando dexametasona em baixa dosagem, causando assim um impacto no crescimento semelhante ao da HC (existindo estudos que sugerem até uma estatura final mais favorável do que na terapêutica com HC). Esta baixa dosagem implica um especial cuidado na posologia, sendo necessário a utilização de soluções diluídas e medição com seringa. Os fatores a favor

do uso deste fármaco são a sua posologia (é administrado uma vez por dia) e um menor número de alterações da dosagem durante os primeiros anos de vida, (Rivekees, 2010).

Outra alternativa à HC oral são as bombas de infusão contínua, um desenvolvimento recente que possibilita mimetizar com precisão o ritmo circadiano fisiológico do cortisol. Teoricamente, permitem uma inibição adequada da androgénese com doses de GC mais baixas e administração rápida de doses de stresse (Rivkees e Stephenson, 2010). Não são isentas, no entanto, de desvantagens, sendo mal toleradas por alguns doentes e apresentando risco de falência (do aparelho) com crise adrenal concomitante. Para além disso, foram descritos casos de reação alérgica local à solução de infusão (Claahsen-van der Grinten et al., 2011).

Outra opção seria a utilização de preparações de HC de libertação prolongada, encontrando-se dois fármacos em estudo (Chronocort® e Duocort™). Pensa-se que ao imitarem com maior fiabilidade os picos fisiológicos de cortisol permitem um melhor controlo da ACTH (Rivkees e Stephenson, 2010).

### **Adrenalina**

Sabe-se hoje que na CAH CYP21A2 existe uma insuficiência adrenomedular. Há relatos de benefícios na resposta metabólica ao exercício no tratamento substitutivo com adrenalina em crianças, mas são necessários estudos mais aprofundados para que esta administração possa ser recomendada (Stewart e Krone, 2011).

### **Intervenção no eixo HPA**

Perante a dificuldade em encontrar uma dosagem de HC adequada no tratamento da CAH CYP21A2, há autores que defendem a intervenção farmacológica noutros pontos do eixo



HPA como forma de conseguir evitar o hiperandrogenismo com doses mais baixas de HC (Loechner et al., 2010; Newfield, 2009).

Acção	Fármacos (exemplos)	Pontos a favor		Limitações
Antagonistas CRH	Antalarmina Astressina	Permitem a inibição da androgénese cortical com doses menores de GC	↓ depressão e ansiedade associadas à CRH	Não estão claramente associados a ↓ da ACTH ou da cortisolémia
Inibidores da libertação de ACTH	Dihidropiridinas (nefedipina, amlodipina)		Conseguem ↓ os níveis de ACTH em crianças com CAH	Perfil de segurança desconhecido (hipotensão postural em criança com CAH SW)
	Ciproheptadina Cabergolina Valproato de sódio		Sucesso limitado na doença de Cushing e no síndrome de Nelson	Eficácia por esclarecer na CAH CYP21A2

**Tabela 14:** Fármacos que intervêm no eixo HPA com potencial interesse na CAH CYP21A2. CRH = hormona libertadora de corticotrofina; ACTH = hormona adrenocorticotrófica; GC = glicocorticóides; CAH = hiperplasia suprarrenal congénita; SW = variante perdedora de sal.

Segundo Loechner et al., 2010; Newfield, 2009.

A pertinência em utilizar estes fármacos não é de momento conhecida, podendo alguns deles vir a ter utilidade no futuro, proporcionando assim uma melhor abordagem terapêutica da CAH CYP21A2 (Loechner et al., 2010).

### **Estimulação do crescimento ósseo**

Uma forma de minorizar os efeitos do hiperandrogenismo no crescimento seria estimulá-lo através da administração de hormona de crescimento (juntamente com análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas). Há autores que defendem esta abordagem em doentes que apresentem uma má previsão da altura final, tendo esta estratégia sido utilizada com resultados positivos (Longui et al., 2011).

### **Anti-androgénios**

Da mesma forma, equaciona-se a possibilidade de utilizar fármacos que bloqueiem a síntese de androgénios no córtex, ou que então apresentem ação anti-androgénica (como os utilizados no cancro da próstata). A possibilidade de serem utilizados na CAH CYP21A2, tal como acontece com os restantes fármacos aqui referidos, está dependente da realização de mais estudos, não deixando no entanto de ser uma possível alternativa de futuro (Loechner et al., 2010).

### **Terapêutica genética**

A terapêutica genética é uma possibilidade teórica na CAH CYP21A2, tal como acontece em todas as doenças cujo defeito se restringe a um gene. A sua implementação depende da existência de um vetor específico, efetivo e seguro, bem como de um modelo animal adequado. Existem experiências nesta área com resultados positivos (utilizando como vetor um adenovírus em ratinhos geneticamente modificados), mas a investigação nesta área ainda se encontra numa fase muito prematura. Apesar de se poder vir a tornar uma opção no futuro, a terapêutica genética na CAH CYP21A2 não é atualmente uma alternativa à terapêutica farmacológica (Stewart e Krone, 2011).

### **Terapêutica com células estaminais**

Trata-se igualmente de uma técnica em fase embrionária. A possibilidade de selecionar células pluripotentes e de as diferenciar em tecido cortical funcionante (que responda adequadamente a estímulos fisiológicos) representa teoricamente uma cura para a CAH CYP21A2, mas não passa atualmente de uma hipótese remota. (Stewart e Krone, 2011).

**Adrenalectomia bilateral**

Há autores que considera a adrenalectomia bilateral uma opção válida nos doentes difíceis de tratar ou de modo profilático em recém-nascidos com mutações graves do gene CYP21A2 (Stewart e Krone, 2011).

Esta cirurgia permite diminuir a dose de GC administrada aos doentes (e portanto reduzir os seus efeitos secundários) baixando também o hiperandrogenismo (Speiser et al., 2010).

No entanto, a adrenalectomia bilateral não está ausente de riscos. Na ausência de suprarrenais, é necessária uma ótima adesão à terapêutica para prevenir crises adrenais (que são frequentes nestes doentes). Há também que considerar o risco cirúrgico inerente a esta opção (Stewart e Krone, 2011).

Deste modo, é uma alternativa apenas a ser ponderada em casos selecionados (falência da terapêutica médica ou em adultos do sexo feminino com CAH perdedora de sal e infertilidade), não sendo defendida pela maioria dos autores (Speiser et al., 2010).

## V. No adolescente e no adulto

O estudo da CAH CYP21A2 após a puberdade não faz parte dos objetivos deste trabalho. No entanto, importa fazer uma breve referência às características da doença nesta altura da vida, até porque é aqui que se consegue avaliar o resultado das intervenções realizadas durante a infância.

Começando pela clínica, os sinais de hiperandrogenismo continuam a estar presentes, existindo no entanto diferenças importantes em relação à infância.

Na mulher o hiperandrogenismo é agravado com frequência pelo aparecimento de síndrome do ovário poliquístico, que cursa com irregularidades menstruais (mesmo perante uma supressão adequada da androgénese cortical). A infertilidade é também um problema frequente destas doentes, por alterações psicológicas, da anatomia genital, ou por oligoanovulação crónica causada pelo hiperandrogenismo (Auchus, 2010; Casteràs et al., 2009).

No homem o excesso de androgénios pode provocar atrofia testicular e infertilidade por inibição das gonadotrofinas. Outra causa de infertilidade nestes doentes é o aparecimento de tumores adrenais gonadais (no testículo) (Reisch et al, 2009; Vieira et al., 2011).

Uma terapêutica inadequada durante o crescimento tem repercussões importantes no adulto, que incluem baixa estatura, obesidade, dislipidémia, hipertensão arterial e aterosclerose. (Auchus, 2010; Stewart e Krone, 2011). Por outro lado, a hiperplasia progressiva da glândula suprarrenal pode dar origem ao desenvolvimento de tumores como o mielolipoma (Sakaki et al., 2006). Alguns autores referem também uma redução da densidade mineral óssea no adulto (Falhammar et al., 2008) com risco aumentado de osteoporose (Hindmarsh, 2009).

Tal como na infância, também se encontram nos adolescentes e adultos com CAH CYP21A2 alterações significativas da personalidade (com uma tendência para características masculinas) (Mathews et al., 2009).

Relativamente à terapêutica, durante a puberdade a depuração de cortisol sofre um aumento, pelo que se torna com frequência necessário subir as doses de HC (embora se recomende, tal como na infância, o uso da menor dose possível). Ao terminar o crescimento estatural o tratamento GC pode passar a ser feito com fármacos com longa duração de ação (como a prednisolona ou a dexametasona) com o objetivo de melhorar a adesão à terapêutica. Conforme já referido, muitos destes doentes revertem o seu défice mineralocorticoide, pelo que é indispensável averiguar laboratorialmente a possibilidade de suspender a 9 $\alpha$ -fludrocortisona (Speiser et al., 2010).

#### 4. CONCLUSÃO

A compreensão da fisiopatologia e da abordagem terapêutica ideal na CAH CYP21A2 não estão ainda totalmente esclarecidos, apesar de existirem progressos científicos e tecnológicos significativos no estudo desta doença.

Relativamente à esteroidogénese, a descoberta de uma via alternativa de produção de DTH abre novas perspetivas. O papel desta via na virilização do feto feminino está ainda por esclarecer, existindo também um desconhecimento relativamente à expressão de 5 $\alpha$ -redutase no córtex suprarrenal (potencial catalisador da 17OHP em excesso no feto feminino) (Miller e Auchus, 2011).

O diagnóstico da CAH CYP21A2 é hoje possível no feto, estando a genotipagem do gene *CYP21A2* por biópsia das vilosidades coriônicas disponível às 10-12 semanas de gestação. Infelizmente esta técnica não permite precisar a 100% a variante clínica pois, apesar de existir uma boa correlação geno-fenotípica nesta doença, há mutações associadas a mais que um fenótipo (Padidela e Hindmarsh, 2010; Rocha et al., 2008)

O tratamento pré-natal na CAH CYP21A2 não reúne consenso. O desconhecimento dos efeitos no feto da terapêutica crónica com GC potentes é um forte argumento contra esta abordagem, até porque é grande a percentagem de fetos desnecessariamente tratados. No entanto, alguns centros utilizam-na com sucesso na prevenção da virilização do sexo feminino (Speiser e Miller, 2010). Como atualmente o tratamento pré-natal é feito durante toda a gestação, uma abordagem futura poderá passar pelo tratamento apenas durante a “janela” da diferenciação sexual (das 8 às 12 semanas de gestação), ou então por diminuir a dose no terceiro trimestre.

O rastreio neonatal da CAH CYP21A2 é feito de forma sistemática em alguns países, embora atualmente o teste de primeira linha seja pouco sensível e os de segunda linha tradicionalmente utilizados não consigam eliminar todos os falsos positivos. Uma técnica

recente, a LS-MS, tem alcançado bons resultados, e é uma opção a considerar no futuro (Speiser et al., 2010).

A terapêutica de manutenção é baseada na HC e na  $9\alpha$ -fludrocortisona, fármacos que apesar de serem utilizados há dezenas de anos são ainda os que reúnem mais consenso no tratamento da CAH CYP21A2 (Speiser et al., 2010). A possibilidade de utilizar outras moléculas ou formulações é real, mas os poucos estudos existentes impedem atualmente a sua recomendação (Loechner et al., 2010)

De igual forma, não está completamente estabelecida a verdadeira extensão das complicações a longo prazo da genitoplastia na criança do sexo feminino, embora esta seja defendida pela maioria dos autores, principalmente em casos de virilização grave (Speiser et al., 2010),

As inovações que ainda podem ocorrer no estudo e tratamento da CAH CYP21A2 são assim múltiplas, perspetivando-se um futuro em que estes doentes terão uma qualidade de vida cada vez melhor.

**5. BIBLIOGRAFIA**

- Asby DJ, Arlt W e Hanley NA (2009) The adrenal cortex and sexual differentiation during early human development, *Rev Endocr Metab Disord*: 10(1), 43-49.
- Auchus RJ (2010) Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia, *Int J Pediatr Endocrinol*: 2010, 614107.
- Auchus RJ e Chang AY (2010) 46,XX DSD: the masculinised female, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 24(2), 219-242.
- Barbaro M, Wedell A e Nordenström A (2011) Disorders of sex development, *Semin Fetal Neonatal Med*: 16(2), 119-127.
- Camanni D, Zaccara A, Capitanucci ML, Mosiello G, Iacobelli BD e De Gennaro M (2009) Bladder after total urogenital mobilization for congenital adrenal hyperplasia and cloaca--does it behave the same?, *J Urol*: 182(4 Suppl), 1892-1897.
- Casteràs A, De Silva P, Rumsby G e Conway GS (2009) Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate, *Clin Endocrinol (Oxf)*: 70(6), 833-837.
- Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Otten BJ e Hermus ARMM (2011) Congenital adrenal hyperplasia — Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood, *Pharmacol Ther*: 132(1), 1-14.
- Collaer ML, Brook CG, Conway GS, Hindmarsh PC e Hines M (2009) Motor development in individuals with congenital adrenal hyperplasia: strength, targeting, and fine motor skill, *Psychoneuroendocrinology*: 34(2), 249-258.
- Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS e Creighton SM (2008) Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia, *J Urol*: 179(2), 634-638.



- Debono M, Price JN, Ross RJ (2009) Novel strategies for hydrocortisone replacement, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 23, 220-232.
- Elhalaby EA (2006) One-Stage Feminizing Genitoplasty in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia, *Ann Pediatr Surg*: 2(2), 88-98.
- Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K e Thorén M (2008) Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*: 92(12), 4643-4649.
- Hall JE e GuytonCG (2010) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* 12th ed, pp 924-934,979-982. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Hanley NA e Arlt W (2006) The human fetal adrenal cortex and the window of sexual differentiation, *Trends in Endocrinology and Metabolism*: 17, 391–397.
- Havelock JC, Auchus RJ e Rainey WE (2004) The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche, *Seminars in Reproductive Medicine*: 22, 337–347.
- Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, Brito VN, Mendonca BB e Bachega TA (2011) Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia, *Arq Bras Endocrinol Metabol*: 55(8), 632-637.
- Hindmarsh PC (2009) Management of the child with congenital adrenal hyperplasia, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 23, 193-208.
- Hughes IA (2009) Congenital adrenal hyperplasia, *Medicine*: 37(8), 423-425.
- Hughes IA (2011) Evaluation and Management of Disorders of Sex Development. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th ed (Brook C, Clayton P e Brown R, ed), pp 192-212. Chichester: Wiley-Blackwell.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF e Lee PA (2006) Consensus statement on management of intersex disorders, *J Pediatr Urol*: 2(3), 148-62.

- Huynh T, McGown I, Cowley D, Nyunt O, Leong GM, Harris M, Cotterill AM (2009) The Clinical and Biochemical Spectrum of Congenital Adrenal Hyperplasia Secondary to 21-Hydroxylase Deficiency, *Clin Biochem Rev*: 30, 75-86.
- Janzen N, Sander S, Terhardt M, Steuerwald U, Peter M, Das AM e Sander J (2011) Rapid steroid hormone quantification for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in dried blood spots using UPLC liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Steroids*: 76(13), 1437-1442.
- Kempná P e Flück CE (2008) Adrenal gland development and defects, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 22(1), 77-93.
- Kochar IPS e Jindal R (2011) Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia in the child and adolescent, *Apollo Medicine*: 8(4), 261-265.
- Krone N e Arlt W (2009) Genetics of congenital adrenal hyperplasia, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 23(2), 181-192.
- Leung AK e Robson WL (2008) Premature adrenarche, *J Pediatr Health Care*. 22(4), 230-233.
- Loechner KJ, McLaughlin JT e Calikoglu AS (2010) Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: pitfalls and promises, *Int J Pediatr Endocrinol*: 2010, 670960.
- Longui CA, Kochi C, Calliari LE, Modkovski MB, Soares M, Alves EF, Prudente FV e Monte O (2011) Near-final height in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa, *Arq Bras Endocrinol Metabol*: 55(8), 661-664.
- Mathews GA, Fane BA, Conway GS, Brook CG e Hines M (2009) Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure, *Horm Behav*: 55(2), 285-291.

- Merke DP e Bornstein SR (2005) Congenital adrenal hyperplasia, *Lancet*: 365(9477), 2125-2136..
- Miller WL e Auchus RJ (2011) *The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders*, *Endocr Rev*: 32(1), 81-151.
- Mueller SC, Temple V, Oh E, VanRyzin C, Williams A, Cornwell B, Grillon C, Pine DS, Ernst M e Merke DP (2008) Early androgen exposure modulates spatial cognition in congenital adrenal hyperplasia (CAH), *Psychoneuroendocrinology*: 33(7), 973-980.
- Murphy C, Allen L e Jamieson MA (2011) Ambiguous genitalia in the newborn: an overview and teaching tool, *J Pediatr Adolesc Gynecol*: 24(5), 236-250.
- Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourechhi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ e Montori VM (2010) Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, *J Clin Endocrinol Metab*: 95(9),4161-4172.
- Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H e Rainey WE (2009) Adrenal changes associated with adrenarche, *Rev Endocr Metab Disord*: 10(1), 19-26.
- New MI (2010) Description and defense of prenatal diagnosis and treatment with low-dose dexamethasone for congenital adrenal hyperplasia, *Am J Bioeth*: 10.9, 48-51.
- Nimkarn S e New MI (2009) Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Mol Cell Endocrinol*: 300(1-2),192-196.
- Ogilvy-Stuart A e Brain C (2004) Early assessment of ambiguous genitalia, *Arch Dis Child*: 89(5), 401–407.
- Padidela R e Hindmarsh PC (2010) Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia, *Int J Pediatr Endocrinol*: 2010, 656925.

- Pasterski V, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C e Hines M (2008) Prenatal hormones and childhood sex segregation: playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia, *Horm Behav*: 59(4), 549-555.
- Rainey WE e Nakamura Y (2008) Regulation of the Adrenal Androgen Biosynthesis, *J Steroid Biochem Mol Biol*: 108(3-5), 281-286.
- Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa-Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F e Reincke M (2009) High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab*: 94(5), 1665-1670.
- Rey RA e Grinspon RP (2011) Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*: 25(2),221-238.
- Rivkees SA (2010) Dexamethasone therapy of congenital adrenal hyperplasia and the myth of the "growth toxic" glucocorticoid, *Int J Pediatr Endocrinol*: 2010, 569680.
- Rivkees SA e Stephenson K (2010) Low-dose dexamethasone therapy from infancy of virilizing congenital adrenal hyperplasia, *Int J Pediatr Endocrinol*: 2009, 274682.
- Rocha RO, Billerbeck AE, Pinto EM, Melo KF, Lin CJ, Longui CA, Mendonca BB e Bachega TA (2008) The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene, *Clin Endocrinol (Oxf)*: 68(2), 226-232.
- Sadler TW (2009) Urogenital System. In: *Langman's Medical Embryology*, 11th ed, pp 321-362. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Sakaki M, Izaki H, Fukumori T, Taue R, Kishimoto T e Kanayama HO (2006) Bilateral adrenal myelolipoma associated with adrenogenital syndrome, *Int J Urol*: 13(6), 801-802.

- Skordis N, Shammass C, Efstathiou E, Kaffe K, Neocleous V e Phylactou L (2011) Endocrine profile and phenotype-genotype correlation in unrelated patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia, *Clin Biochem*: 44, 959-963.
- Speiser PW e Miller WL (2008) Prenatal treatment of classic CAH with dexamethasone: pro vs. con., *Endocrine News*: April 2008, 14-18.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M e White PC (2010) Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab*: 95(9), 4133-4160.
- Stewart PM e Krone NP (2011) The Adrenal Cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed (Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR e Kronenberg HM, ed), pp 479-544. Philadelphia: Elsevier/Saunders.
- Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR e Otten BJ (2003) 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*: 16(5), 289-296.
- Styne DM e Grumbach NP (2011) Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed (Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR e Kronenberg HM, ed), pp 1054-1201. Philadelphia: Elsevier/Saunders.
- VanRyzin (2009) Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: an overview, *J Pediatr Nurs*: 24(6), 535-537.

- Vanderbrink BA, Rink RC, Cain MP, Kaefer M, Meldrum KK, Misseri R e Karmazyn B (2010) Does preoperative genitography in congenital adrenal hyperplasia cases affect surgical approach to feminizing genitoplasty?, *J Urol*: 184(4 Suppl), 1793-1798.
- Vieira A, Paiva S, Baptista C, Ruas L, Silva J, Gonçalves J, Carrilho F e Carvalheiro M (2011) Hiperplasia congénita da supra-renal de expressão tardia por deficiência de 21-hidroxilase - Revisão da Literatura e Estudo Genético Preconcepção de Cinco Casais, *Acta Med Port*: 24(1), 99-110
- Wedell A (2011) Congenital adrenal hyperplasia, *Clin Biochem*: 44, 505-506.
- Welzel M, Schwarz HP, Hedderich J, Dörr HG, Binder G, Brämshwig JH, Krude H, Richter-Unruh A, Niedziela M, Gromoll J, Krone N, Riepe FG e Holterhus PM (2010) No correlation between androgen receptor CAG and GGN repeat length and the degree of genital virilization in females with 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*: 95(5), 2443-2450.
- White PC e Speiser PW (2000) Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Endocr Rev*: 21(3), 245-291.
- Woodward M e Patwarhan N (2010) Disorders of sex development, *Surgery*: 28(8), 396-401.