

# Hiperplasia Congénita da Supra-renal: quando o mesmo genótipo tem diferentes fenótipos...

## *Congenital adrenal hyperplasia: when the same genotype have different phenotypes...*

Carolina Cordinhã<sup>2</sup>, Sofia Morais<sup>2</sup>, Rita Cardoso<sup>1</sup>, Lina Ramos<sup>3</sup>, Adelaide Taborda<sup>2</sup>, Alice Mirante<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra

<sup>2</sup> Serviço de Neonatologia, Maternidade de Bissaya Barreto – Coimbra

<sup>3</sup> Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico de Coimbra

**Correspondência:** Carolina Cordinhã › Hospital Pediátrico de Coimbra › Avenida Afonso Romão › Santo António dos Olivais › 3000-602 COIMBRA carolinacordinha@gmail.com

### RESUMO

A hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) engloba um grupo de patologias de transmissão autossómica recessiva, resultantes da deficiência de uma de cinco enzimas, necessárias para a esteroidogénese no córtex supra-renal. Podem considerar-se duas formas principais: a forma clássica (que inclui as formas perdedora de sal e virilizante simples) e a forma não clássica.

Os autores descrevem o caso de uma menina com diagnóstico pré-natal de HCSR. A irmã, actualmente com cinco anos de idade, apresenta o diagnóstico de HCSR forma virilizante simples, efectuado aos 3 anos de idade por virilização dos genitais externos. O estudo molecular efectuado confirmou a presença em heterozigotia composta das mutações patogénicas g.999T>A e g.1762\_1763insT do gene CYP21A2 compatível com deficiência de 21-hidroxilase (associada mais frequentemente à forma virilizante simples).

A gravidez actual foi vigiada, tendo a mãe iniciado terapêutica com dexametasona oral às 8 semanas de gestação. O estudo molecular efectuado por amniocentese às 16 semanas de idade gestacional, confirmou a presença das mutações anteriormente descritas num feto com cariótipo 46, XX, pelo que a mãe manteve terapêutica até ao final da gravidez.

O parto foi eutócico às 38 semanas, e o recém-nascido apresentava genitais externos de configuração feminina normal. Nas primeiras horas de vida, apresentou um quadro clínico de sépsis, pelo que iniciou antibioterapia endovenosa e hidrocortisona 30mg/m<sup>2</sup>/dia. Ao 11º dia de vida apresentou hiponatremia acompanhada de hipercaliémia pelo que iniciou terapêutica com fludrocortisona (50 µg/dia) e suplemento oral de sódio. A evolução clínica foi favorável, com melhoria franca do estado geral e recuperação ponderal progressiva.

A crise adrenal pode ocorrer nas formas virilizantes simples, em que existe um menor compromisso da actividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona. Neste caso o factor desencadeante foi a sépsis neonatal.

### PALAVRAS-CHAVE

Hiperplasia Congénita da Supra-renal; Défice de 21-hidroxilase; Perda de sal; Diagnóstico pré-natal.

**ABSTRACT**

*Congenital adrenal hyperplasia (CAH) represents a group of autosomal recessive disorders resulting from the deficiency of one out of five enzymes of adrenal steroidogenesis. There are two main clinical varieties: the classic (including the salt-losing and simple virilizing) and the non-classic variety.*

*The authors present the clinical case of a girl with prenatal CAH diagnosis. Her five year old sister, had a CAH diagnosis (a simple virilizing form) done at the age of three years because of signs of virilization. The genetic testing revealed two pathogenic mutations g.999T>A and g.1762\_1763insT of CYP21A2 gene most frequently associated with the simple virilizing form of the disease.*

*This was an uneventful pregnancy and the maternal dexamethasone therapy was initiated at 8 weeks of gestation. The prenatal diagnosis confirmed the presence of the same mutations in the fetus with a 46, XX karyotype and the treatment was maintained till the end of the pregnancy.*

*The child was born at 38 weeks with normal feminine external genitalia. In the first few hours presented with clinical signs of sepsis being treated with antibiotics and hydrocortisone 30mg/m<sup>2</sup> per day. On day eleven because she presented with hyponatremia and hyperkalemia fludrocortisone (50 µg per day) and sodium were added. The clinical evolution was favorable.*

*The adrenal crisis can happen in the simple virilizing forms under stress which was the case of the neonatal sepsis in our girl.*

**KEY-WORDS**

*Congenital adrenal hyperplasia; 21-Hydroxylase deficiency; Salt-losing; Prenatal diagnosis.*

---

**INTRODUÇÃO**

A hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) engloba um grupo de patologias de transmissão autossómica recessiva, resultantes da deficiência de uma de cinco enzimas, necessárias para a esteroidogénese no córtex supra-renal. A forma mais frequente resulta do défice de 21-hidroxilase e é responsável por mais de 90% dos casos<sup>1</sup>.

Esta enzima é responsável pela conversão de 17-hidroxiprogesterona (17HOP) em 11-desoxicortisol - precursor do cortisol, e pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona - precursor da aldosterona. Assim, este défice enzimático resulta na diminuição da síntese do cortisol, que por um mecanismo de feed-back negativo do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal origina um aumento da secreção de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e de cor-

ticotrofina (ACTH) com consequente estimulação da supra-renal. A hiperplasia supra-renal resultante conduz à acumulação de precursores de cortisol, imediatamente anteriores ao bloqueio, com desvio para a via de produção dos esteróides sexuais com aumento dos androgénios.

A produção de aldosterona poderá estar mais ou menos comprometida, consoante o grau de deficiência de 21-hidroxilase, resultando assim num espectro clínico de gravidade variável. Podem considerar-se duas formas principais: a forma clássica (que inclui formas perdedora de sal e virilizante simples) e a forma não clássica<sup>1,3</sup>.

A forma clássica é um dos distúrbios hereditários mais comuns, com uma incidência global estimada de 1:16000 nados vivos, variável de acordo com a raça e área geográfica<sup>1,3</sup>. Esta forma é a mais grave e cursa com ambiguidade sexual no recém-

nascido (RN) do sexo feminino; a produção androgénica excessiva condiciona graus variáveis de virilização *in utero*, desde simples clitoromegália a genitais externos fenotipicamente masculinos<sup>3</sup>. Nos RN do sexo masculino, os genitais externos não são geralmente afectados, embora possa verificar-se hiperpigmentação escrotal ou aumento das dimensões do pénis.

Cerca de 75% dos pacientes com a forma clássica têm uma produção inadequada de aldosterona (formas com perda de sal). Esta deficiência de mineralocorticoide manifesta-se habitualmente como uma crise perdedora de sal, entre a primeira e a terceira semanas de vida, embora a hipercaliémia isolada possa já estar presente entre o terceiro e o quinto dia e a hiponatremia entre o quarto e o sétimo dia de vida. Clinicamente caracteriza-se por um quadro de náuseas, vômitos, anorexia, letargia, choro fraco, dificuldades alimentares, má evolução ponderal e desidratação, podendo ocorrer hipotermia, arritmias, hipotensão e choque. Analiticamente caracteriza-se por hiponatremia, hipercaliémia, hipoglicemia e acidose metabólica<sup>1,3</sup>.

Além das formas perdedoras de sal, a crise adrenal pode ocorrer na forma virilizante simples, em que existe um menor compromisso da actividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona. Esta situação poderá ocorrer em situações de stress (infecção, febre, diminuição da ingesta de sal).

A forma não clássica, menos severa é de apresentação mais tardia, fora do período neonatal. Manifesta-se por sinais de excesso de androgénios mas sem ambiguidade genital no RN. Na infância pode ser causa de puberdade precoce (com aceleração do crescimento e avanço da idade óssea), podendo comprometer a estatura final pelo encerramento epifisário prematuro. Em adolescentes e em mulheres adultas pode ser responsável por hirsutismo, acne, irregularidades menstruais e infertilidade sendo que alguns indivíduos afectados permanecem assintomáticos<sup>2,3</sup>.

A anomalia bioquímica característica da forma clássica de HCSR é o aumento dos níveis séricos de 17HOP.

O gene responsável pela deficiência em 21-hidroxilase (*CYP21*) está localizado em 6p21.3. sendo que próximo do gene funcional localiza-se um pseudogene (*CYP21P* ou *CYP21A*) com variadas mutações, incompatíveis com uma normal expressão do gene; esta disposição genómica particular e o elevado grau de homologia entre os dois genes (superior a 90%) predispõe a mutações do gene funcional por conversão génica ou por deleção no contexto de recombinação homóloga e *crossing-over* desigual<sup>1-3</sup>.

Existe uma boa correlação genótipo - fenótipo nas formas mais graves, o que pode não acontecer nas restantes, não sendo por isso fácil prever o fenótipo a partir da mutação específica identificada.

A terapêutica com glicocorticóides tem como objectivos reduzir a hipersecreção de CRH, ACTH e androgénios, optimizando dessa forma o crescimento e permitir uma maturação sexual normal protegendo a capacidade reprodutora.

Pela semi-vida curta e efeito supressor do crescimento mínimo, a droga de escolha na infância é a hidrocortisona oral 15-25 mg/m<sup>2</sup>/dia, dividida em três tomas diárias. Em situações de stress ligeiro a moderado (febre) a dose de manutenção deve ser duplicada ou triplicada<sup>1,3,5-8</sup>.

A terapêutica com mineralocorticoide, apesar de geralmente desnecessária durante o tratamento com doses de stress de hidrocortisona revela-se benéfica nas formas com e sem perda de sal, ao reduzir os níveis de ACTH e as necessidades de glicocorticoide. A droga de escolha é a fludrocortisona 0,05 a 0,3 mg/dia<sup>1,3,5-8</sup>. Quando se confirma perda de sal, a reposição com suplementos de cloreto de sódio é mandatória nos primeiros dois anos de vida (1-3 g/dia, equivalente a 17-51 mEq/dia)<sup>1,3,5-8</sup>.

A avaliação da terapêutica é efectuada pela monitorização dos níveis séricos de ACTH, 17HOP, DHEA, androstenediona e

actividade da renina plasmática.

A abordagem destas situações requer a intervenção de uma equipa multidisciplinar experiente (Endocrinologista Pediátrico, Geneticista e nas situações de ambiguidade sexual Cirurgião/Urologista Pediátrico e Psicólogo), não só pela complexidade que comportam como pela envolvimento psicossocial e cultural, que geralmente condiciona interferência significativa na dinâmica familiar.

Os autores descrevem o caso clínico de um RN com diagnóstico pré-natal de HCSR, com genótipo semelhante ao da irmã mas com diferente manifestação fenotípica.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de um RN do sexo feminino, fruto da segunda gestação de um casal jovem e não consanguíneo, cuja irmã, actualmente com cinco anos de idade, apresenta o diagnóstico de HCSR forma virilizante simples, efectuado aos três anos de idade por virilização dos genitais externos. O estudo molecular efectuado confirmou a presença em heterozigotia composta das mutações patogénicas g.999T>A e g.1762\_1763insT no gene *CYP21A2* compatível com deficiência de 21-hidroxilase (associada mais frequentemente à forma virilizante simples). Foi submetida a clitoroplastia de redução e vulvovaginoplastia aos quatro anos.

A gravidez actual foi vigiada, tendo a mãe iniciado terapêutica com dexametasona oral às 8 semanas de gestação. As serologias foram negativas e as ecografias pré-natais foram descritas como normais. O estudo molecular efectuado por amniocentese às 16 semanas confirmou a presença das mutações anteriormente descritas num feto com cariótipo 46, XX, pelo que a mãe manteve terapêutica até ao final da gravidez.

O parto foi eutócico, às 38 semanas de gestação sem referência a factores de risco infeccioso perinatal. Nasceu hipotónica,

mas sem necessidade de reanimação e com somatometria adequada à idade gestacional (peso: 3785g ( $P_{75}$ ), comprimento: 51 cm ( $P_{75}$ ) e perímetro craniano: 37,5 cm ( $P_{90-95}$ ). Apresentava genitais externos de configuração feminina normal, sem qualquer sinal de virilização.

Foi internada às oito horas de vida na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por quadro de hipotonia, dificuldades nas mamadas e hipoglicémia (glicémia capilar: 40 mg/dL).

À entrada na UCIN constatada febre (temperatura axilar 38°C), estando hemodinamicamente estável. Encontrava-se hipotónica, com choro débil e com fraca mobilidade espontânea mas reactiva à manipulação. Ao exame objectivo verificou-se ainda palidez cutânea, gemido e polipneia por períodos, com auscultação pulmonar normal. Analiticamente apresentava PCR de 2,3 mg/dL, com hemograma e ionograma sem alterações significativas (Quadro I). Foi instituída antibioterapia com Ampicilina (100 mg/Kg/dia) e Gentamicina (4 mg/Kg/dia) e iniciou terapêutica com hidrocortisona 30 mg/m<sup>2</sup>/dia.

QUADRO I: Evolução analítica em função dos dias de vida.

	D1	D2	D4	D9	D11
Glicose (mmol/L)	1.9	3.8	3.6		4.1
Ureia (mmol/L)	2.9	2.9	3.0	4.0	5.4
Creatinina (mmol/L)	86	90	55	52	58
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	138	141	146	133	131
K <sup>+</sup> (mmol/L)	Hemolisada	4.3	4.1	5.8	5.9

Verificou-se uma estabilização cardiorrespiratória progressiva (FiO<sub>2</sub> máx 23-25% para SpO<sub>2</sub> ≥ 92% apenas nas primeiras sete horas de internamento). Iniciou alimentação enteral no segundo dia de vida, com boa tolerância mas manteve dificuldades alimentares com fraca sucção, associada a perda ponderal (peso mínimo aos sete dias de 3390g, menos 10% do peso de nascimento).

Cumpriu oito dias de antibioterapia

tendo sido a hemocultura negativa. Ao nono dia de vida a avaliação analítica revelou sódio 133 mmol/L e potássio 5,8 mmol/L. Atendendo ao ganho ponderal insuficiente e à subida da caliémia, foi colocada a hipótese de se tratar de uma forma clássica de HCSR perdedora de sal. A D11 verificou-se hiponatremia (sódio 131 mmol/L), com cortisol baixo, 17OHP, testosterona e androstenediona aumentadas e aumento da actividade da renina plasmática (Quadro II).

QUADRO II: Evolução dos doseamentos hormonais com referência aos valores normais.

	D2	D11	D26	D66
17OHP (ng/mL) N: 7-77		240	18,3	1,82
Testosterona Total (ng/dL) N: 20-64		95.1	<20	---
Androstenediona (ng/mL) N: 0.2-2.9		9.5	1,0	<0,3
DHEA-SO4 (µg/dL) N: 5-111		20.8	<15	<15
ACTH (pg/mL) N: 10-60	50.2	52.1	21.4	10
Renina activa (µUI/mL) N: 4.4-46.1	267	> 500	> 1000	> 2500

Iniciou então terapêutica com fludrocortisona (50 µg/dia) e suplemento oral de sódio (11 mEq/Kg/dia). A evolução clínica foi favorável, com melhoria franca do estado geral e recuperação ponderal progressiva. Teve alta para o domicílio aos 18 dias de vida, sob terapêutica com hidrocortisona, fludrocortisona e NaCl, a mamar ao seio materno de forma competente e com peso semelhante ao peso de nascimento.

Nas consultas de seguimento tem apresentado boa evolução ponderal com ionograma sérico e doseamentos hormonais adequados.

## DISCUSSÃO

A HCSR é a causa mais comum de ambiguidade sexual. A avaliação do RN com ambiguidade genital deve ser tão precoce

quanto possível, dada a necessidade de diagnosticar atempadamente HCSR, entidade clínica potencialmente fatal nas formas perdedoras de sal.

O diagnóstico pré-natal deve ser oferecido aos casais identificados como heterozigotos. Nestes casos, apesar de ainda ser controverso, pode ser oferecido o tratamento à mulher grávida com dexametasona, devendo ser iniciado o mais precocemente possível (sempre antes das 10 semanas e preferencialmente antes das sete a oito semanas de gestação), de forma a suprimir a produção androgénica fetal, impedindo a virilização fetal<sup>1,3-7</sup>. No entanto, a segurança do tratamento a longo prazo não está completamente estabelecida, devendo ter-se em consideração os potenciais efeitos adversos da terapêutica para a mãe (aumento excessivo de peso, estrias, edema, Síndrome de Cushing) e para o feto (aborto espontâneo, morte fetal tardia, restrição de crescimento intra-uterino, esteatose hepática, sépsis, má progressão ponderal pós-natal, hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, atraso do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem)<sup>1,3-7</sup>.

A maternidade central em que foi seguida a gravidez do nosso caso clínico efectua este tipo de terapêutica, sendo oferecida aos pais a possibilidade de determinação do sexo fetal no sangue periférico após as 8 semanas. A terapêutica é descontinuada se o feto for do sexo masculino. O diagnóstico molecular é feito por biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese e a confirmação do défice de 21-hidroxilase implica a continuação do tratamento até ao final da gravidez nos fetos do sexo feminino.

A família descrita é paradigmática em diversos aspectos respeitantes ao diagnóstico e abordagem da HCSR por défice de 21-hidroxilase.

A presença de um caso índice permitiu a realização do tratamento e diagnóstico pré-natal acima descritos com bons resultados para a nossa doente (impedindo a virilização fetal) o que se verifica em cerca de 70 a



85% dos fetos femininos afectados<sup>3-7</sup>.

No entanto os autores discutem se a ocorrência de sépsis neste caso poderá estar associada à corticoterapia prévia.

Este caso é também ilustrativo da variabilidade de expressão fenotípica da doença, dada a não correlação entre as manifestações clínicas e as mutações em causa. Assim, e apesar do mesmo diagnóstico molecular em ambas as irmãs (compatível com a forma virilizante simples), o quadro clínico foi distinto. Como já anteriormente descrito na literatura, pretendemos com este caso clínico salientar o facto da crise adrenal poder ocorrer nas formas virilizantes simples em situações de stress e que neste caso o factor desencadeante foi a sépsis neonatal.

É fundamental que, para além de manter uma vigilância clínica e laboratorial cuidadosas dos pacientes, se faça a confirmação molecular nos mesmos e se realize estudos de heterozigotia nos progenitores e familiares em risco que permita um aconselhamento genético adequado e opções reprodutivas. Principalmente em países que, tal como Portugal, não efectuam rastreio neonatal desta patologia o conhecimento antecipado do risco de recorrência é muito importante<sup>1-3,6</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88
2. Merke DP. Genetics and clinical presentation of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Janeiro 2008
3. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatrics in Review*. 2009;30:e49-e57.
4. Merke DP. Diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Outubro 2007
5. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency in infants and children. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Abril 2008
6. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4048-4053
7. American Academy of Pediatrics: Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106(6):1511-1518
8. Houk CP, Levitsky LL. Management of the infant with ambiguous genitalia. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Fevereiro 2008
9. Study of a kindred with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: diagnostic challenge due to phenotypic variance. Chin D et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 83 (6): 1940-45.
10. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. 1994 Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*.78: 1145-1152.
11. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. 1995 Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*.80: 2322-2329.
12. Bormann M, Kochhan L, Knorr D, Bidlingmaier F, Olek K. 1992 Clinical heterogeneity of 21-hydroxylase deficiency of sibs with identical 21-hydroxylase genes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 126:7-9.