

Hiperplasia Supra-Renal Congénita

Défice de 21 – Hidroxilase

Arnaldo Rego, Sérgio Mendanha, Elisabete Coelho, Margarida Pontes

Introdução

A síntese de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios a partir do colesterol, é um processo metabolicamente complexo, que se verifica nas células do córtex da supra-renal e requer apoenzimas, tendo algumas mais do que uma função.

A Hiperplasia Congénita da Supra-Renal (HSRC) é uma doença familiar, autossómica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de qualquer das enzimas necessárias para a síntese do cortisol. (Fig. 1)

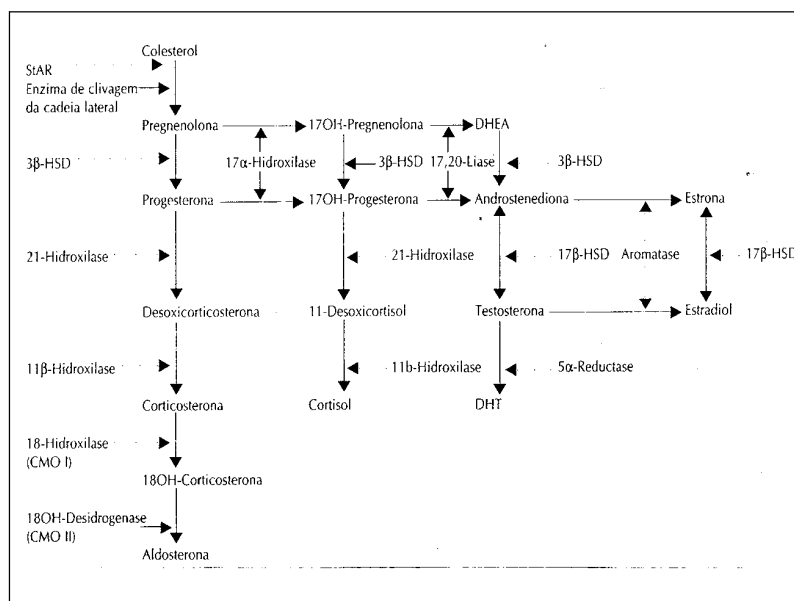


Fig. 1 - Síntese de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios e estrogénios - Extraído de M^a Lurdes A. Lopes 2003.

Mais de 90% dos casos devem-se a um défice da 21-Hidroxilase e os restantes a déficits raros, tais como de 11-β-Hidroxilase, 17-Hidroxilase, 3-β-Desidrogenase hidrosteróide, e de Proteína StAR (enzima de clivagem de cadeia lateral), que aqui não serão considerados.

A clínica, que resulta da deficiência dos produtos finais (glicocorticóides, mineralocorticóides e androgénios) e da acumulação dos precursores que não requerem a actividade da enzima, pode ser grave, moderada ou ausente.

Défice de 21- Hidroxilase

O défice de 21-Hidroxilase tem uma incidência de 1/15000 nascimentos na população geral e 1/120 se um dos pais apresentar HSRC.

Os 2 genes codificadores para a 21-Hidroxilase (cyp 21) estão situados no braço curto do cromossoma 6, havendo uma grande variedade de mutações que se reflecte nos diferentes níveis de produção da enzima, e estes por seu lado, na clínica.

Assim, consoante a gravidade do défice enzimático reconhecem-se duas formas clínicas de apresentação:

. **Forma clássica virilizante** – Formas com apresentação neonatal

1) Sem perda de sal – Défice enzimático parcial, com deficiência de cortisol.

2) Com perda de sal – Ausência completa de actividade enzimática, com deficiência de cortisol e aldosterona.

. **Forma não clássica** – Sem perda de sal, quase sem clínica, de diagnóstico tardio e não detectável no período neonatal (não desenvolvida neste trabalho)

Em ambas as formas, a síntese diminuída de cortisol condiciona um aumento de secreção de ACTH, que por seu lado estimula a glândula supra-renal para a produção de precursores de cortisol, incluindo os androgénios e seus precursores 17-Hidroxiprogesterona (17-HOP), Androstenediona e Testosterona condicionando *in útero*, uma virilização variável.

Apresentação clínica

Forma clássica, virilizante pura, sem perda de sal (25%)

. Pseudo-hermafroditismo feminino caracterizado por hipertrofia clitoriana com fusão posterior dos grandes lábios mais ou menos acentuada; hipospádia perineal ou peniano, formação de uretra masculina, pigmentação dos órgãos genitais externos e aréolas.

.No sexo masculino os recém-nascidos são geralmente normais e a virilização pode ser detectada só mais tarde, entre os 3 e os 7 anos, aquando da aceleração da maturação óssea e do crescimento.

Forma clássica virilizante, com perda de sal (75%)

. Virilização mais marcada dos órgãos genitais externos, em comparação com a forma anterior.

. A produção diminuída de cortisol e aldosterona representa ameaça importante à sobrevivência, surgindo uma insuficiência adrenal aguda, entre a 1ª e a 3ª semana de vida

(50% das crises de perda de sal ocorrem entre os 6 e os 14 dias de vida)

A crise perdedora de sal caracteriza – se por

- Letargia, diminuição do apetite, regurgitação, vômitos em jacto, má evolução ponderal
- Choro fraco, má perfusão periférica, desidratação
- Hipotensão, arritmias, convulsões
- Hiponatremia, hipercaliemia, acidose metabólica

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com estenose hipertrófica do piloro (nesta surge por hipocaliemia e alcalose metabólica), sépsis, gastroenterite e obstrução das vias urinárias.

No entanto, a HCSR deverá ser considerada em todas as crianças com ambiguidade genital, história familiar desta doença ou ainda com história familiar de morte neonatal não explicada.

Diagnóstico laboratorial

- . Aumento plasmático dos níveis de 17OH progesterona, Δ-4–androstenediona, testosterona, 3α - androstenediol e actividade da renina plasmática.
- . Aumento na urina dos níveis de 17 cetosteróides (> 2,5 mg / 24 horas) e pregnatriol (> 0,5 mg/24 H).
- . Desproporção da relação [Na⁺]urinário / plasmático
- . Na crise perdedora de sal, há uma desidratação hiponatrémica (Na⁺ < 130 mEq/ L), hiperkaliémia (K⁺ > 5 mEq/L), acidose metabólica hipoclorémica e hipoglicemia.

Tratamento

Agudo (crise perdedora de sal)

- . Expansão com NaCl 0,9% + Glicose a 5 ou 10%, 120 a 160 ml/kg/dia (25% do total administrado nas 1^{as} 24 H)
- . Hidrocortisona, 25-50 mg/ m² em bólus e.v., e 50 - 100 mg/m² adicionados à infusão das 24 horas

Crónico

- . Hidrocortisona, 15-24 mg/m2/dia, em 3 doses.
- . Nas crianças com perda de sal:

- 9α-fludrocortisona, 0.05 - 0.3 mg/dia
- Suplemento de NaCl, 1- 5 mEq/dia

A avaliação da eficácia e adequação da terapêutica glicocorticóide efectua-se pela monitorização da excreção urinária de 17 - cetoesteróides e pregnanetriol e pelos níveis plasmáticos de 17-Hidroxiprogesterona.

Os níveis de Sódio e Potássio, bem como a actividade da renina plasmática são úteis no controle da terapêutica mineralocorticóide.

A criança com diagnóstico de HCSR deve ser sempre orientada para Endocrinologista Pediátrico com consulta trimestral, doseamento semestral de 17 OHP e avaliação anual da idade óssea.

Diagnóstico e Tratamento Pré – Natal

Existem actualmente 3 formas de diagnóstico antenatal : doseamento de 17-OH- progesterona no líquido amniótico; tipagem HLA das células das vilosidades coriônicas ou amniócitos; identificação da mutação por técnicas de genética molecular no DNA extraído das células das vilosidades coriônicas ou amniócitos.

A realização de diagnóstico pré–natal está indicada nas famílias com crianças previamente afectadas e com defeito genético determinado.

O tratamento na grávida é feito com dexametasona, 0,5 – 2 mg/dia, 1 – 4 doses, devendo iniciar-se às 5 semanas. Cerca das 10 semanas, é efectuada colheita de amostra de células das vilosidades coriônicas com finalidade diagnóstica: cariótipo, tipagem HLA e identificação da mutação (genes CYP21B e C4).

Se o estudo da genética molecular for inconclusiva, pode repetir-se às 15 semanas, com estudo dos amniócitos complementado com doseamentos hormonais. A confirmação do diagnóstico em feto feminino implica continuação do tratamento até ao final da gravidez.

O diagnóstico antenatal e tratamento devem ser feitos com consentimento informado.

A eficácia do tratamento ronda os 75%, sendo os eventuais efeitos adversos na grávida e no feto a longo prazo ainda não completamente conhecidos.

Diagnóstico Precoce

São objectivos do diagnóstico precoce:

- A identificação de recém – nascidos em risco de crise perdedora de sal (particularmente rapazes).
- Ponderar a informação familiar sobre o sexo da criança enquanto decorrem os estudos.
- Evitar o registo como masculino de recém – nascidos femininos com virilização.
- Íncio precoce do tratamento com diminuição de exposição a excesso de androgéneos.

O diagnóstico precoce é efectuado através do doseamento de 17– OH–progesterona no cartão de

Hiperplasia congénita da supra-renal

diagnóstico precoce e não identifica a forma não clássica da doença. A positividade do teste implica a confirmação laboratorial.

Bibliografia

1. **Lenire S. Levine**, Congenital Adrenal Hyperplasia, *Peds in Review*, 21-5 May 00, pp 159-165;
2. **Lopes Afonso, Maria de Lurdes**, Córtex Supra Renal, *Orientação Diagnóstica em Pediatria*, vol. 2, 536-555;
3. *Avery's diseases of the newborn, 7th edition, 1998 Part XV, Endocrine Disorders, Chapter 100 Disorders of the Adrenal Gland 1209-1213.*
4. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia (RE 0027), *Academia Americana de Pediatria, Pediatrics*, vol. 106,nº6, Dez 2000, pp 1511 - 1518
5. **Hughes IA**, Management of fetal endocrinedisorders, *Growth Horm IGF Res.*2003 Aug; 13 Suppl A.s55-61
6. **B Flores Antón, B Bonet Serra, B Adiego Burgos, J Martínez Orgado, A Martín Ancel, J Pérez-Lescure Picarzo**. Hiperplasia suprarrenal congénita: asociación con translucência nucal fetal aumentada. *Anales de Pediatria*, 1 Enero 2003. Volumen 58 – nº. 01 p. 52-54
7. **Rohrer TR, Gassmann KF, Pavel ME, Dorr HG**; Pitfall of

newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency; *Biol. Neonate.* 2203;83(1):65.8.

8. **Rangecroft L**; Association of Paediatrics Surgeons Working on the Surgical Management of Children Born With Ambiguous Genitalia; Surgical management of ambiguous genitalia; *Arch. Dis. Child.* 2003 Sep;88(9):799-801.

9. **Av Ruskin TW, Witchel SF, taha DR, Juan CS**: Monozygotic twins with congenital adrenal hyperplasia: long term endocrine evaluation and gene analysis.; *J Pediatric Endocrinolo. Metab.* 2003 Apr-May;16(4):565-70.

10. **Hughes I.**; Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype; *J. Pediatr. Endocri. Metab.*. 2002 Dec; 15 Suppl: 1329-40

11. **Pohl A, Jung A, Vielhaber H, Pfluger T, Schramm T, Lang T, Kelln Schober JG**; Congenital atresia of portal vein and extrahepatic portocaval shunt associated with benign neonatal hemangiomas, congenital adrenal hyperplasia, and atrial septal defect. ; *J. Pediatr. Surg.* 2003 April;38(4):633-4

12. **G. Pinto, V. Tardy, C. Trivin, C. Thalassinos, S. Lortat-Jacob, C. Nihoul-Fékété, Y. Moral and R. Brauner**; Follow-up of 68 Childre with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency: Relevance of Genotype for Management; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 88, Nº 6 2624-2633

13. **Hughes IA**; Congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency: the newborn and during infancy.; *Semin. Reprod. Med.* 2002 Aug;20(3):229-42

14. **S. Gama de Sousa, A. Aguiar, M. Fontoura**; Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Revisão de 20 Casos da Consulta de Endocrinologia Pediátrica; *Acta Pediatr. Port.*, N.º 4; Vol. 34:259-263