

Tânia A.S.S. Bachega
Guiomar Madureira
Enecy M.L. Brenha
Rosy C. Ueti
Marlene Inácio
Francisco T. Dênis
Frederico A. Queiroz Silva
Ivo J.P. Arnhold
Berenice B. Mendonça

*Unidade de Endocrinologia do
Desenvolvimento e Laboratório de
Hormônios e Genética Molecular
LIM/42 da Disciplina de
Endocrinologia (TASSB, GM,
EMLB, RCU, MI, IJPA, BBM) e
Disciplina de Urologia (FTD,
FAQS), Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP*

*Recebido em 29/01/01
Aceito em 31/01/01*

RESUMO

O tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HSRC-21OH) tem como objetivos repor glicocorticóides, evitar a virilização dos genitais externos, prevenir a desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final. Relatamos a nossa experiência no acompanhamento de 96 pacientes com HSRC-21OH. Nas crianças utilizamos como glicocorticóide o acetato de cortisona (18-20 mg/m²/dia) e nos adultos a dexametasona (0,25-0,75 mg/dia). Quando necessário, a reposição do mineralocorticóide foi feita com 9 α -fluor-hidro cortisona 50-250 μ g/dia dependendo da faixa etária. Apesar da substituição adequada com glicocorticóides o resultado final do tratamento da HSRC-21OH ainda deixa a desejar, principalmente em relação ao crescimento, já que a estatura final na maior parte das casuísticas está entre -1 e -2 DP em relação a estatura alvo. Novas terapêuticas da HSRC-21OH, como a associação de hidro cortisona, fludrocortisona, flutamida e testolactona ou a suprarrenalectomia cirúrgica ainda estão em fase experimental e a evolução a longo prazo é necessária para avaliar seu real efeito. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:64-72)

Unitermos: Hiperplasia supra-renal congênita; 21-Hidroxilase; Tratamento

ABSTRACT

The purpose of the treatment for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (CAH-21OH) is to replace gluco and mineralocorticoids, prevent virilization of the external genitalia, salt loss and hyperandrogenism and preserve gonadal function, fertility and final height. Our experience in the treatment of 96 patients with CAH-21OH is presented. Children have been treated with cortisone acetate (18-20 mg/m²/day) and adults with dexamethasone (0.25-0.75 mg/day). If necessary, mineralocorticoid replacement was accomplished with 9 α -fludrocortisone, 50-250 μ g/day, according to chronological age. Despite therapy with gluco and mineralocorticoids the end results for CAH-21OH is still inadequate, especially when growth is concerned; in most reports final height reaches between 1 to 2 SD bellow target height. New therapeutic approaches for CAH-21OH, such as the association of flutamide and testolactone to hydrocortisone and fludrocortisone, and even surgical or chemical adrenalectomy, are still experimental and long-term follow-up is necessary to evaluate their validity. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:64-72)

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; 21-Hydroxylase; Treatment

A HIPERPLASIA SUPRA-RENAL CONGÊNITA (HSRC) por deficiência da 21-hidroxilase (21OH) é o mais freqüente dos defeitos enzimáticos da supra-renal. A deficiência da 21OH resulta em diminuição da produção do

cortisol, com elevação compensatória dos níveis do hormônio adrenocorticotrófico, com conseqüente hiperplasia supra-renal e superprodução dos andrógenos (1).

A doença apresenta herança autossômica recessiva e um largo espectro clínico, que varia de uma forma severa (forma clássica) com virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos sexos, associada ou não a perda de sal, à uma forma leve (forma não clássica) em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem sinais de virilização durante a infância, adolescência ou vida adulta. A freqüência da doença é de 1:5.000 à 1:15.000 nascimentos para a forma clássica na maioria das populações caucasianas, enquanto que a freqüência da forma não clássica é de 1% (1).

O gene CYP21 que codifica a enzima está localizado no braço curto do cromossomo 6, assim como seu pseudogene (CYP21P), o qual é 98% homólogo. Ambos estão duplicados em seqüência com o locus C4, adjacentes e alternando com os genes C4A e C4B (2). Esta região de genes duplicados apresenta um extremo grau de identidade de nucleotídeos favorecendo o emparelhamento desigual dos cromossomos homólogos durante a meiose e predispondo ao aparecimento de mutações. Estas mutações incluem deleções, grandes conversões gênicas ou mutações de ponto, tendo sido descritas até o momento cerca de 40 mutações de ponto (1).

Os estudos de mutagênese *in vitro* permitiram quantificar o grau de redução da atividade enzimática causada por cada mutação e correlacioná-las com as formas clínicas da doença. As mutações são classificadas em três grupos, de acordo com a atividade enzimática: grupo A, sem atividade enzimática e compreendendo a deleção e grande conversão do gene CYP21 e mutações que causam alteração da matriz de leitura, ou dos sítios de *splicing* ou criam codons de parada de leitura; grupo B, com atividade enzimática severamente prejudicada (3 a 7%) e grupo C, com atividade enzimática moderadamente prejudicada (20 a 60%) (3,4).

Os indivíduos com HSRC-21OH apresentam geralmente mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e com menor freqüência são homozigotos para uma mesma mutação (5). Em um heterozigoto composto a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática. Indivíduos homozigotos para mutações do grupo A em geral apresentam a forma perdedora de sal. Indivíduos homozigotos para a mutação do grupo B ou em heterozigose composta com as do grupo A apresentam com freqüência a

forma virilizante simples, enquanto que indivíduos homozigotos para mutações do grupo C ou em heterozigose composta com as do grupo A e B em geral apresentam a forma não clássica.

TRATAMENTO DA HSRC-21OH

O tratamento da HSR-21OH consiste na reposição de glico com ou sem mineralocorticóides, com queda dos níveis de ACTH, normalização dos níveis androgênicos sem afetar a velocidade de crescimento e controle do avanço da idade óssea. Para efeito didático vamos dividir o tratamento em 5 períodos bem definidos (tabela 1).

Tratamento da HSRC-21OH no Período Pré-Natal

O objetivo do tratamento é evitar a virilização da genitália externa de fetos femininos afetados. Está indicado quando houver a predição de que o feto é portador da forma clássica da doença. Esta predição é verdadeira quando o casal já teve um filho afetado com a forma clássica, ou se ambos os pais são heterozigotos para mutações no gene CYP21 com grave ou moderado comprometimento da atividade enzimática. Frente a uma criança afetada é importante enfatizar que a doença tem herança autossômica recessiva e que a possibilidade de outros filhos serem afetados é de 25%. O casal deve ser informado da possibilidade do tratamento pré-natal com seus riscos e benefícios (6-12).

A droga de escolha para o tratamento pré-natal é a dexametasona devido a sua baixa ligação a transcortina, transferência placentária eficiente e meia vida mais longa, assegurando maior supressão do ACTH. A dose indicada é de 20 µg/kg/dia, dividida em 3 doses, até o máximo de 1,5 mg/dia, iniciando-se antes da 8^a. semana de gestação (8,12). Nosso procedimento é orientar a mãe para em caso de atraso menstrual de 7 dias, comparecer ao hospital para dosagem de hCG. Em caso positivo iniciamos o tratamento após esclarecimento e consentimento pós-informado da paciente. A determinação do sexo fetal, e a comprovação do eventual diagnóstico, são realizados a partir da 12^a. semana de gestação através da biópsia de vilosidade coriônica ou por amniocentese entre a 15^a. e a 20^a. semanas

Tabela 1. Tratamento da HSRC-21OH

- Período pré-natal
- Período pós-natal
 - Período neonatal*
 - Período da infância*
 - Período pós-puberal*

(figura 1). O risco de abortamento com estes procedimentos é em torno de 0,5 a 1%, sendo imprescindível a sua realização por profissional habilitado. Para o diagnóstico pré-natal correto é necessário a identificação das mutações no gene CYP21 no DNA do propósito e/ou no DNA dos pais (11).

Tratamos até o momento 22 gravidezes de risco com poucos efeitos colaterais, tanto maternos quanto fetais. Realizamos as dosagens de cortisol e DHEAS maternas a cada 3 meses para avaliar a eficácia da supressão adrenal com dexametasona. Considera-se supressão adequada níveis de cortisol $<2 \mu\text{g/dL}$ e níveis de DHEAS $<300 \text{ ng/ml}$. Em três das 22 gravidezes, o feto era feminino e afetado pela HSRC-21OH. As três nasceram portando a forma perdedora de sal, mas com genitália externa normal, indicando a eficiência deste tratamento. Na literatura, cerca de 70% das meninas afetadas e previamente submetidas a tratamento pré-natal, nasceu com genitália feminina normal ou levemente virilizada, sem necessidade de correção cirúrgica (7,8). As falhas do tratamento são atribuídas ao início tardio, uso irregular ou dose insuficiente de dexametasona.

Tem sido relatada a ausência de efeitos colaterais na vida adulta de meninas submetidas a tratamento pré-natal com dexametasona, porém ainda não há dados sobre o comportamento neuropsíquico-social. Outros trabalhos acompanhando longamente estas crianças são necessários para avaliar se este tratamento é isento de efeitos colaterais ainda não descritos. É importante que todas as crianças submetidas ao tratamento pré-natal sejam seguidas até a idade adulta (13).

Os efeitos colaterais maternos (principalmente ganho excessivo de peso, estrias violáceas e hipertensão arterial) ocorrem em cerca de 10% dos casos (11). É fundamental a orientação dietética e o acompanhamento psicológico destas mães, já que labilidade emocional também é efeito colateral do uso de corticóides.

Consideramos válido este tratamento, já que evitar a virilização dos genitais externos é um resultado gratificante, porém esta terapêutica ainda tem caráter experimental e deve ser realizada com equipe multidisciplinar treinada e os pais devem ser esclarecidos quanto aos possíveis riscos e benefícios do mesmo.

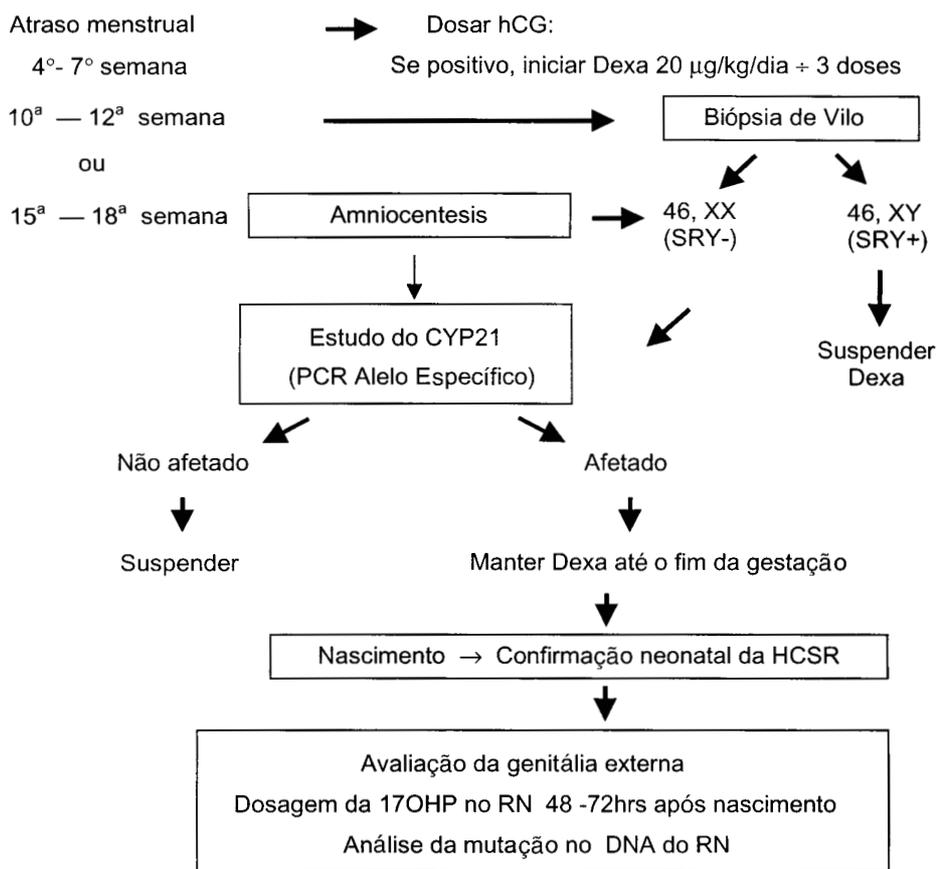


Figura 1. Esquema de tratamento pré-natal da HSRC-21OH

Tratamento da HSRC-21OH no Período Pós-Natal

O tratamento pós-natal tem como objetivos repor glicocorticóides e mineralocorticóides, evitar a virilização dos genitais externos, prevenir a desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, a fertilidade e a estatura final.

Nas crianças, a medicação de escolha é a hidrocortisona (isto é, o próprio cortisol) na dose de 10 a 18 mg/m²/dia, dividida em três doses. Esta dose excede o nível fisiológico de secreção do cortisol, que é de 6-7 mg/m²/dia nas crianças e nos adolescentes (14,15). Entretanto, doses ligeiramente supra-fisiológicas são necessárias para suprimir adequadamente os níveis dos andrógenos adrenais e para minimizar a possibilidade do desenvolvimento de insuficiência adrenal. A meia-vida curta da hidrocortisona minimiza a supressão do crescimento e outros efeitos colaterais adversos que são freqüentemente observados com os glicocorticóides mais potentes tais como, a prednisona e a dexametasona. Utilizamos em nosso hospital o acetato de cortisona para tratamento das crianças com HSRC-21OH. O acetato de cortisona apresenta 80% da biodisponibilidade da hidrocortisona (16) e aproximadamente 70% de sua potência (17). Além disso, desde que a cortisona, deve ser convertida ao cortisol para ser biologicamente ativa, a redução da atividade da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase, que ocorre no período puberal, pode reduzir a eficácia dessa droga, havendo necessidade do aumento da dose (18).

Tratamento da HSRC-21OH no Período Neonatal

Tratamos 36 pacientes com a forma clássica perdedora de sal. Todos os pacientes apresentaram crise de perda de sal e a idade do seu aparecimento variou de 2 a 180 dias, com média de 36 dias. Os níveis de sódio variaram de 94 a 133 mEq/L e os de potássio, de 5,2 a 8,0 mEq/L. Apenas 31% dos pacientes foram diagnosticados pelo estudo pré-natal ou no berçário, pela ambigüidade genital ao nascimento, antes de desenvolverem perda de sal, o que indica falha no diagnóstico da HSRC-21OH ao nascimento.

O tratamento da crise de perda de sal consiste na hidratação com reposição de sódio e na administração de hidrocortisona na dose inicial de 50 mg/m² IV, seguida da aplicação de 25 a 50 mg/m² a cada 8h até o reinício da alimentação. A dose de 9 α -fluor-hidrocortisona variou de 150 a 250 μ g VO, administrada em dose única pela manhã.

Nesta idade, as crianças devem ser acompanhadas semanalmente durante o primeiro mês de vida e, a seguir, a cada 2 a 3 semanas para adequação da

dose de mineralocorticóide, já que a sensibilidade renal a ele aumenta subitamente, podendo acarretar retenção hídrica, edema e até insuficiência cardíaca. O exame clínico deve avaliar peso, altura e pressão arterial. O tratamento é mantido com acetato de cortisona 18-20 mg/m², dividido em 3 doses, sendo a dose noturna 1/3 maior. Nas crianças com a forma perdedora de sal, associamos cloreto de sódio, 1 a 3 g/dia em água ou leite, que devem ser ingeridos livremente.

É fundamental que a criança receba um relatório médico contendo o diagnóstico, tratamento habitual e orientação frente a emergências. Os familiares devem estar esclarecidos para a importância deste documento, que deve ser sempre apresentado aos médicos que a atenderem. Em situações de estresse, febre ou infecções, a dose de acetato de cortisona é dobrada durante os dias do quadro clínico e a dose de mineralocorticóide é mantida. Em casos de vômitos ou de desidratação é aplicada a hidrocortisona por via parenteral, além da hidratação necessária.

O diagnóstico diferencial da forma clássica com e sem perda de sal é difícil neste período. Frente a um recém nascido com diagnóstico de deficiência da 21-OH, nossa conduta é introduzir glicocorticóide, acompanhar semanalmente os níveis de sódio e potássio e aguardar as dosagens da atividade plasmática da renina. Se houver alteração dos eletrólitos ou níveis elevados de renina (>10 ng/mL/h) introduzimos mineralocorticóide. Na impossibilidade de acompanhamento semanal, introduzimos sempre o mineralocorticóide. A definição do genótipo indicará a necessidade da manutenção ou não do mineralocorticóide. Frente a um genótipo do grupo A, a droga é mantida.

Tratamento da HSRC-21OH no Período da Infância

Tratamos 47 crianças no período da infância, 38 com a forma virilizante simples e 9 com a forma perdedora de sal. A dose de acetato de cortisona necessária também foi de 18-20 mg/m² dividida em 3 doses, sendo que a maioria das crianças recebeu dose maior no período noturno com o objetivo de otimizar a supressão noturna do ACTH. A dose de 9 α -fluor-hidrocortisona variou de 100-150 μ g/dia no 1º ano de vida e de 50 a 100 μ g/dia após os 2 anos de idade. As crianças foram acompanhadas a cada 3 meses e a dose de acetato de cortisona foi corrigida por superfície corpórea (tabela 2). A maioria apresentou bom controle com a dose de 18 mg/m², porém é necessário um ajuste individual e freqüente da dose. Observamos em alguns casos que houve necessidade de aumentar a dose de 18 até 27 mg/m² no período

Tabela 2. Protocolo para seguimento de pacientes com HSRC-21OH

Retorno a cada 3 meses

- Avaliação clínica do estágio puberal
- Controle do peso e da velocidade de crescimento
- Avaliação de sinais de virilização ou Cushing
- Controle hormonal a cada 3 - 4 meses
- Cálculo da dose da medicação pela superfície corpórea
- Controle anual da idade óssea
- Correção da ambigüidade genital até os dois anos
- Acompanhamento psicológico durante todo o tratamento

peripuberal, provavelmente por menor conversão do acetato de cortisona em hidrocortisona nesta faixa etária (18).

O critério de bom controle clínico foi a ausência de sinais de virilização ou de Cushing e velocidade de crescimento entre o percentil 25-90 de Tanner e controle do avanço da maturação óssea.

Foi considerado bom controle laboratorial quando das 4 avaliações hormonais anuais, três ou mais apresentavam normalização dos níveis de androstenediona e testosterona, dosadas as 8:00hs antes do recebimento da medicação. É importante observar que os níveis de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) permaneciam elevados na maioria dos casos bem controlados. Nas crianças em uso de mineralocorticóides, também foram avaliados os níveis de sódio e potássio, atividade plasmática da renina e aldosterona, para acerto da dose de mineralocorticóide. A grande maioria dos casos, apesar de níveis normais de sódio e potássio, manteve níveis da atividade plasmática de renina discretamente elevados (4-7 ng/mL/h). Os níveis de aldosterona avaliados por kits comerciais sem cromatografia prévia, estão quase sempre elevados, mesmo nos pacientes com perda de sal, provavelmente em decorrência de reação cruzada com outros compostos de origem adrenal. Portanto, a dosagem de aldosterona por estes métodos, tem menor valor para controle da terapêutica.

Um bom controle hormonal foi obtido em 37 crianças (78%), enquanto que 10 pacientes apresentaram controle hormonal inadequado, geralmente pelo uso irregular da medicação. Com o uso de acetato de cortisona não observamos quadro clínico de síndrome de Cushing durante o tratamento de crianças com HSRC-21OH.

Dentre os 38 pacientes com a forma virilizante simples, 26 apresentaram níveis elevados da

atividade plasmática da renina (>10 ng/ml/h) e associamos 50 µg/dia de 9α-fluor-hidrocortisona, uma vez que a renina também causa estímulo da esteroidogênese (19). Esta associação permitiu melhora do controle hormonal, sem a necessidade de utilizar doses de acetato de cortisona maiores que 18 - 20 mg/m²/dia, o que poderia ser prejudicial ao crescimento.

Correção Cirúrgica da Genitália Externa

A feminilização dos genitais externos foi realizada em todas as meninas com sexo social feminino, sempre pela mesma equipe de cirurgiões. A cirurgia consiste na clitoroplastia, com manutenção da glândula clitoriana tópica, abertura do seio urogenital e ampliação do intróito vaginal. A abertura do seio urogenital e sua ampliação através de um retalho em forma de V invertido, assegurou em nossas pacientes um intróito vaginal sem estenose, dispensando a necessidade de outra cirurgia ou do uso de moldes para dilatação do mesmo em idade puberal. Nas pacientes operadas antes da utilização desta técnica havia grande incidência de estenose do intróito.

Em três pacientes com ambigüidade genital severa, que foram erroneamente registradas e educadas no sexo social masculino e que já apresentavam identificação com o sexo de criação, foi realizada a pan-histerectomia por via laparoscópica e masculinização dos genitais externos com correção da hipospádia e colocação de próteses testiculares.

Desenvolvimento de Puberdade Precoce Verdadeira durante Tratamento da HSRC-21OH

É classicamente descrito a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com o desenvolvimento de puberdade precoce verdadeira em crianças expostas aos andrógenos ou estrógenos em período pré-puberal (20-

22). Em nossa casuística, observamos que 25% dos portadores de HSRC-21OH desenvolveram puberdade precoce verdadeira, afetando igualmente ambos os sexos. As principais características desses pacientes são o tratamento de início tardio e/ou mau controle hormonal, idade óssea ≥ 9 anos (média de 12 anos). O início do desenvolvimento puberal ocorreu geralmente 30 dias após o início do tratamento com glicocorticóides.

O tratamento da puberdade precoce verdadeira associada a HSRC-21OH pode ser realizado com análogos do GnRH-depot 1 ampola /mês ou com acetato de ciproterona 75-100 mg/m² V.O. divididos em duas doses ao dia. O acetato de medroxiprogesterona 100 mg I.M. a cada 14 dias também pode ser utilizado, na falta das outras medicações de maior custo. A regressão dos caracteres sexuais secundários foi rapidamente obtida em 96% dos casos com quaisquer das medicações. Quando utilizamos o acetato de medroxiprogesterona ou de ciproterona, em virtude do seu efeito glicocorticóide, a dose de acetato de cortisona foi reduzida pela metade.

Tratamento da HSRC-21OH em Idade Pós-Puberal

Os adolescentes e adultos podem ser tratados com doses baixas de prednisona (5 - 7,5 mg/dia dividida em duas doses) ou dexametasona (0,25 - 0,75 mg/dia em dose única ao deitar). Os pacientes devem ser monitorados com cuidado para a presença de sinais de síndrome de Cushing iatrogênica tais como ganho rápido do peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e osteopenia. Quando vamos substituir o acetato de cortisona por glicocorticóides de ação mais prolongada, sempre iniciamos com doses baixas para evitar efeitos colaterais indesejados. Em 2 casos houve necessidade de retorno à cortisona em decorrência de sinais de hipercortisolismo apesar da baixa dose da medicação.

Nos pacientes com perda de sal, está amplamente divulgado na literatura e por motivos ainda não esclarecidos, que a necessidade de mineralocorticóides decai com a idade (1). Em nossa casuística, 12 pacientes perdedores de sal que atingiram a idade adulta estavam em uso de 9 α -fluor-hidro cortisona com dose máxima de 50 μ g/dia; 4 dos 12 casos apresentavam valores normais da atividade plasmática da renina e foi possível suspender gradativamente o 9 α -fluor-hidro cortisona.

Estatuta Final na Forma Clássica

Dez de 11 pacientes com a forma clássica e com bom controle hormonal apresentaram estatura final entre -1 e -2DP para altura alvo. Um destes pacientes, portador da forma perdedora de sal, fez uso de prednisona até

os 7 anos e apesar do bom controle apresentou estatura final de -2,5 DP para altura alvo. Vinte e um pacientes que tiveram mau controle apresentaram estatura final significativamente menor que o grupo com bom controle, sempre abaixo de -2 DP.

Em 5 pacientes com início tardio do tratamento e avanço acentuado da Idade óssea, foi bloqueada a puberdade com acetato de ciproterona. Quando durante o bloqueio puberal a velocidade de crescimento caiu abaixo de 3 cm/ano, foi introduzido rGH na dose de 0,15 U/Kg/dia. Houve um aumento significativo da velocidade de crescimento (5-7 cm/ano) e melhora do DP da altura para a idade óssea. Porém, estes pacientes ainda não atingiram a estatura final para confirmar o efeito benéfico desta associação terapêutica.

Tratamento da Forma Não Clássica da HSRC-21OH

Diagnosticamos 10 pacientes portadores da forma não clássica da HSRC-21OH em idade pré-puberal, 6 do sexo feminino. Sete casos apresentaram pubarca precoce e 3 eram assintomáticos, irmãos de pacientes com a forma clássica, e foram identificados durante o estudo do genótipo da família. Em idade puberal 7 mulheres foram tratadas, seis com queixa de hirsutismo e irregularidade menstrual e uma com queixa de infertilidade.

O tratamento da forma não clássica da HSRC-21OH com glicocorticóides está reservado aos casos sintomáticos, com esquema de administração semelhante ao da forma clássica. No entanto, quando o diagnóstico é estabelecido pelo genótipo há indicação de seguimento do paciente, porque uma forma assintomática pode se tornar sintomática. Acompanhamos o paciente com avaliação clínica semestral do peso, altura, sinais de puberdade e idade óssea anual. Em nossa experiência dois casos assintomáticos, diagnosticados nos 2 primeiros anos de vida, apresentaram pubarca precoce e avanço da idade óssea a partir dos 6 anos de idade cronológica, período no qual foi instituída a terapia. Um terceiro caso assintomático até os 48 anos, desenvolveu nódulo de 2,2 cm em supra-renal direita.

Nas mulheres adultas sintomáticas o quadro clínico mais comum foi o hirsutismo. A supressão dos níveis androgênicos com dexametasona, não corrigiu o hirsutismo na maior parte dos casos, havendo necessidade da associação de acetato de ciproterona e eletrólise definitiva.

A infertilidade foi adequadamente tratada com a reposição de glicocorticóides.

Função Gonadal em Pacientes com HSRC-21OH

No período pós-puberal acrescentamos a avaliação da função gonadal aos exames de controle da função supra-renal. No sexo feminino, avaliamos na primeira fase do ciclo os níveis de LH, FSH, testosterona, androstenediona e na segunda fase do ciclo avaliamos a presença de ovulação pelos níveis de estradiol e progesterona. É importante dosar também os níveis de 17OHP na fase lútea, porque em caso de controle hormonal ruim há elevação da progesterona de origem supra-renal simulando níveis ovulatórios. No sexo masculino avaliamos a função supra-renal e gonadal através das dosagens de LH, FSH, testosterona, androstenediona e do espermograma quando o paciente está interessado em ter filhos.

Das 27 mulheres adultas com a forma clássica 18 referiram atividade sexual satisfatória. Em 7 delas houve necessidade de ampliação do seio urogenital antes do início da atividade sexual. A ampliação foi feita através de cirurgia em 5 delas e, em duas, através da dilatação do intróito vaginal com moldes de acrílico. Obtivemos excelentes resultados com esta última técnica, que atualmente substitui a abordagem cirúrgica (23).

Vinte e três pacientes apresentaram ciclos menstruais regulares. As 15 pacientes que desejaram ter filhos (10 com a forma clássica e 5 com forma não clássica) engravidaram e deram a luz sem intercorrências. Recomendamos parto cesáreo às pacientes com a forma clássica que realizaram reconstrução dos genitais externos e também por apresentarem o risco de disproporção céfalo-pélvica por terem a bacia pélvica mais estreita.

Durante a gravidez não houve necessidade de modificar a dose de glico e de mineralocorticóides necessárias para controle hormonal e as pacientes apresentaram valores de andrógenos normais para a idade gestacional.

Avaliação Psicológica em Pacientes com HSRC-21OH Forma Clássica

Foi observado na avaliação psicológica durante a infância e adolescência, agressividade, timidez e comportamento social mais comum ao sexo masculino, como maior interesse por atividade física e prática de esportes em 50% das meninas com HSRC-21OH. Todas as pacientes tratadas desde a infância apresentaram libido feminina. Duas pacientes, que não foram tratadas na infância, embora tivessem sido registradas no sexo feminino, apresentaram quadro de virilização importante e apresentaram identificação com o sexo social masculino em idade adulta. Os dois pacientes 46,XX educados no sexo social masculino apresentaram libido masculina e um deles refere atividade sexual adequada.

Considerações e Novos Tratamentos

O tratamento da HSRC-21OH é crônico e depende do uso regular de medicação três vezes ao dia. Portanto, é fundamental que os responsáveis pela criança estejam bem informados sobre a patologia e as implicações de um tratamento irregular. Em algumas situações em que verificamos a dificuldade de administração regular da medicação associamos o acetato de ciproterona (75 mg/m²/dia), mesmo em crianças na primeira infância. Esta associação, que implica na redução da dose de glicocorticóide pela metade, mantém melhor supressão hormonal e controle do avanço da idade óssea, sem aparente piora da velocidade de crescimento.

Recentemente, foi publicado um trabalho advogando o uso de dexametasona em doses baixas (0,27±0,01 mg/m²/dia) em crianças com HSRC-21OH, apresentando resultados bons sobre a estatura final (24). Não temos experiência com este tratamento, mas recomendamos acompanhamento estrito dos possíveis efeitos colaterais sobre o crescimento.

Novas Perspectivas Terapêuticas da HSRC-21OH

Apesar do tratamento adequado de substituição com glico e ou mineralocorticóides o resultado final ainda deixa a desejar. A estatura final na maior parte das casuísticas está entre -1 e -2 DP em relação a estatura alvo (25-28). Há várias referências de ciclos anovulatórios, acne, hirsutismo, infertilidade, obesidade, sinais de Cushing e disfunções sexuais decorrentes de estenose do intróito vaginal (1).

A fim de otimizar os resultados do tratamento, tem sido proposta como terapêutica alternativa a associação de hidrocortisona, fludrocortisona, flutamida (inibidor da 5 α -redutase tipo 2) e testolactona (inibidor da aromatase). Os resultados preliminares após dois anos de tratamento foram promissores e indicam raros efeitos colaterais (29). Porém, é necessário aguardar resultados a mais longo prazo para confirmar a eficácia deste tratamento.

Uma outra alternativa para tratamento da HSRC-21OH é a supra-renalectomia bilateral que poder ser cirúrgica, por via aberta ou laparoscópica (30,31) ou medicamentosa com o uso de doses baixas de mitotane (4,5 g/dia). A vantagem da segunda é a possibilidade de ser reversível, pois os efeitos da deficiência de DHEAS e DHEA a longo prazo ainda não foram determinados. A indicação desta conduta deve ser reservada às meninas com a forma clássica da HSRC-21OH, causada por mutações que abolem a atividade enzimática e que apresentam controle hormonal difícil. Este procedimento pode ser realizado

durante a correção cirúrgica da genitália externa. A supra-renalectomia bilateral profilática no tratamento da HSRC-21OH teve, como dados positivos, o controle total do hiperandrogenismo, a redução da dose de hidrocortisona para duas vezes ao dia e redução do número de avaliações hormonais (30).

Outra possibilidade futura é a injeção intra-adrenal de adenovírus não replicante contendo a seqüência genômica do CYP21 humano corrigida. Já foi realizada uma inoculação do vírus em ratos sem atividade da 21-hidroxilase e houve manutenção dos níveis normais de corticosterona por 40 dias (32).

As novas terapêuticas da HSRC-21OH parecem promissoras, porém ainda estão em fase experimental e a evolução a longo prazo é necessária para avaliar seu real benefício.

REFERÊNCIAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
2. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5111-5.
3. Tusié-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22.
4. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusié-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
5. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G, Marcondes JAM, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotype in brazilian patients with classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4416-9.
6. Speiser PW, Laforgia N, Kato K, Pareira J, Khan R, Yang SY, et al. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:838-48.
7. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2014-20.
8. Forest MG, Betuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: update 88 of the French multicentric study. *Endocr Res* 1989;15:277-301.
9. Haan EA, Serjeantson SW, Norman R, Rollond AK, Antonis P, Richards RI, et al. Prenatal diagnosis and successful intrauterine treatment of a female fetus with 21-hydroxylase deficiency. *Med J Aust* 1992;156:132-5.
10. Dorr HG, Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic fluid steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:117-20.
11. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:284-9.
12. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic followup of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3872-80.
13. Seckl JR, Miller WL. How safe is longterm prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997;277:1077-9.
14. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1505-10.
15. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990;117:892-6.
16. Shimon I, Kaiserman I, Sack J. Home monitoring of 17ahydroxyprogesterone levels by filter paper blood spots in patients with 21hydroxylase deficiency. *Horm Res* 1995;44:247-52.
17. Heazelwood VJ, Galligan P, Cannell GR, Bochner F, Mortimer RH. Plasma cortisol delivery from oral cortisol and cortisone acetate: relative bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:55-9.
18. Nordenstrom A, Marcus C, Axelson M, Wedell A, Ritzen EM. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11b-hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1210-3.
19. Rosler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, New MI. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:500-12.
20. Speiser PW. Transient central precocious puberty in non-classic 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:287-9.
21. Pescovitz OH, Comte F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
22. Soliman AT, Allamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin releasing hormone analog. *Metabolism* 1997;46:513-7.
23. Costa EMF, Mendonca BB, Inácio M, Arnhold IJP, Queiroz-Silva FA, Lodovici O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilatation. *Fertil Steril* 1997;67:229-32.
24. Rivkees MD, Crawford JD. Treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000;106:767-73.
25. Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr* 1977;90:996-1004.

26. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21 hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr Jpn** 1988;30:79-88.
27. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child** 1989;64:1554-8.
28. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. **Pediatr Res** 1997;41:3033.
29. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1114-20.
30. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler Jr GB, Migeon CJ, et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3180-90.
31. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wyk JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre and postoperative studies. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3324-7.
32. Tajima T, Okada D, Ma X-M, Ramsey WJ, Bornstein SR, Aguilera G. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice. **Gene Ther** 1999;6:1898-903.

Endereço para correspondência:

Berenice B. Mendonça
Disciplina de Endocrinologia
Hospital das Clínicas. FMUSP
Caixa Postal 3671
01060-970 São-Postal, SP
FAX: (011) 3083-0626
e-mail: beremen@usp.br