

Abordagem da hiperplasia adrenal congênita pela deficiência da enzima 21-hidroxilase em crianças e adolescentes: revisão

Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents: review

Cristina Botelho Barra¹, Ivani Novato Silva¹

RESUMO

Objetivo: Descrever o diagnóstico e manejo clínico da deficiência da 21-hidroxilase (D-21OH), no contexto atual de inclusão da doença nos programas de triagem neonatal, bem como características genéticas, fisiopatológicas e manifestações na infância e adolescência. **Fonte de Dados:** Revisão integrativa realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), LILACS (BVS), *Scopus*, *Web of Science* nos últimos vinte anos, em língua inglesa e portuguesa; população-alvo: crianças da primeira infância à adolescência; com o uso dos termos "triagem neonatal", "hiperplasia adrenal congênita", "deficiência da 21-hidroxilase", "glucocorticoide" e "polimorfismos do gene *NR3C1*". **Síntese de Dados:** A hiperplasia adrenal congênita (HAC) constitui um grupo de doenças caracterizadas por deficiências enzimáticas na esteroidogênese do córtex adrenal. A D-21OH é responsável por 95% dos casos e, se não tratada precocemente, pode levar ao óbito no período neonatal em sua forma clássica. A triagem neonatal para a HAC consiste na dosagem do precursor 17-hidroxiprogesterona (17OHP) no sangue de recém-nascidos, permitindo rápida confirmação diagnóstica e instituição da terapêutica. A implantação da triagem neonatal constitui um avanço, mas o controle dos pacientes pediátricos com D-21OH é complexo e deve ser sempre individualizado. **Conclusão:** A instituição dos programas de triagem neonatal para HAC tem trazido benefícios para o prognóstico das crianças com D-21OH. Seu manejo é multiprofissional, individualizado e ainda um desafio mesmo para o especialista. Ampla divulgação do conhecimento sobre a doença é desejável para permitir melhor condução dessas crianças, especialmente de meninas com a doença que apresentam genitália atípica.

Palavras-chave: Hiperplasia Adrenal Congênita; Triagem Neonatal; Deficiência da 21-Hidroxilase; Glucocorticoide; Polimorfismos do Gene *NR3C1*.

¹Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Marcia Rocha Parizzi
Secretaria Municipal de Saúde
Belo Horizonte/MG, Brasil

Autor Correspondente:

Ivani Novato Silva
E-mail: ivanins@medicina.ufmg.br

Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais.
Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 04 Abril 2022

Aprovado em: 08 Abril 2022

Data de Publicação: 18 Agosto 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32209

ABSTRACT

Objective: To describe the diagnosis and clinical management of 21-hydroxylase deficiency (21OH-D), in the current context of including the disease in neonatal screening programs, as well as genetic, pathophysiological characteristics, and manifestations in childhood and adolescence. **Data Source:** Integrative review performed in MEDLINE (PubMed), LILACS (BVS), Scopus, Web of Science databases in the last twenty years, in English and Portuguese; target population: children from early childhood to adolescence; with the use of the terms “neonatal screening”; “congenital adrenal hyperplasia”; “21-hydroxylase deficiency”; “glucocorticoid”; “polymorphisms of the *NR3C1* gene”. **Data Synthesis:** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of diseases characterized by enzyme deficiencies in adrenal cortex steroidogenesis. 21OH-D is responsible for 95% of cases and, if not treated early, can lead to death in the neonatal period in its classic form. Neonatal screening for CAH consists of measuring the precursor 17-hydroxyprogesterone (17OHP) in the blood of newborns, allowing rapid diagnostic confirmation and institution of therapy. The implementation of neonatal screening is an advance, but the control of pediatric patients with 21OH-D is complex and must always be individualized. **Conclusion:** The institution of newborn screening programs for CAH has benefits for the prognosis of children with 21OH-D. Its management is multi-professional, individualized and still a challenge even for the specialist. Wide dissemination of knowledge about the disease is desirable to allow better management of these children, especially girls with the disease who have atypical genitalia.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia; Neonatal Screening; 21-hydroxylase Deficiency; Glucocorticoid; NR3C1 Gene Polymorphisms.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) constitui um grupo de doenças caracterizadas por uma deficiência enzimática na biossíntese do cortisol. Em mais de 95% dos casos a HAC é causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (D-21OH), que é um dos erros inatos do metabolismo mais comuns e a principal causa de genitália atípica sem gônadas palpáveis em recém-nascidos. O fenótipo é dependente do grau de deficiência enzimática e se manifesta em um espectro contínuo, em diversos cenários clínicos e outras faixas etárias. Tradicionalmente, os fenótipos da doença são classificados em não clássico (NC), virilizante simples (VS) e perdedor de sal (PS), em ordem crescente de gravidade clínica. A abordagem de cada um deles é diferenciada, especialmente na faixa etária pediátrica¹⁻³.

FONTE DE DADOS

Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), LILACS (BVS), *Scopus*, *Web of*
Rev Med Minas Gerais 2022; 32: e-32209

Science nos últimos vinte anos, em inglês e português; população-alvo: crianças da primeira infância à adolescência; com a utilização dos termos “triagem neonatal”, “hiperplasia adrenal congênita”, “deficiência de 21-hidroxilase”, “glucocorticoide” e “polimorfismos do gene *NR3C1*”. O levantamento resultou em 148 referências, das quais 53 foram selecionadas, priorizando as produções científicas mais atuais e aquelas publicadas por grupos de estudos brasileiros em hiperplasia adrenal congênita.

SÍNTESE DE DADOS

A 21-hidroxilase pertence a um grupo de enzimas oxidativas (P450) e é responsável pela conversão da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a 11-desoxicortisol e da progesterona a 11-desoxicorticosterona, nas vias de secreção dos glicocorticoides e mineralocorticoides, no córtex adrenal. A substituição de apenas um dos aminoácidos da enzima pode produzir perdas importantes da sua integridade funcional levando a uma baixa eficiência catalítica. Na

sua deficiência, a redução do cortisol leva ao estímulo do eixo hipotalâmico-hipofisário (HH), com elevação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por uma alça de retroalimentação (*feedback*). Ocorre acúmulo dos precursores que são substratos para a 21-hidroxilação que são desviados para a via da síntese de andrógenos, acarretando aumento na sua produção, além do prejuízo na secreção de cortisol e aldosterona (Figura 1). As manifestações clínicas na D-21OH são, portanto, determinadas por essas três alterações¹⁻⁴.

BASES GENÉTICAS DA DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

A D-21OH possui herança autossômica recessiva e está relacionada às alterações do gene humano *CYP21A2*, mapeado no cromossomo 6 (6p21.3). A maioria dos indivíduos com a doença é heterozigoto composto, ou seja, apresenta variantes diferentes nos alelos materno e paterno herdados. Os mecanismos genéticos mais comuns na D21-OH são a microconversão e a conversão multi-exon; em segundo lugar, as grandes deleções. Mutações *de novo* também podem ocorrer, porém são mais raras⁴.

O gene *CYP21A2* está localizado em uma região do genoma altamente suscetível à variação genética. Trata-se de uma estrutura constituída por genes e pseudogenes entre os

quais podem ocorrer trocas de material genético. Sequências de DNA são copiadas do pseudogene *CYP21A1P* para o gene ativo *CYP21A2*. A microconversão gênica ocorre dessa forma, pela transferência de pequenas sequências de DNA, ou por conversão de várias regiões decodificadoras de proteínas (multi-exon)⁵.

Durante a meiose, o *crossing-over* desigual pode levar a deleções e duplicações de todo o gene *CYP21A2*, e envolver outros genes contíguos. Assim, pode haver, por exemplo, associação entre a D-21OH e a síndrome de Ehlers-Danlos, relacionada a mutações do gene da tenascina adjacente, *TNXB*. Indivíduos PS podem apresentar hiper mobilidade articular e um espectro de outras comorbidades associadas ao distúrbio do tecido conjuntivo, incluindo artralgia crônica, subluxações articulares, hérnias e defeitos cardíacos⁶.

Como regra geral, indivíduos PS possuem dois alelos mutantes que impedem a atividade enzimática, enquanto VS tendem a ser portadores de um alelo mutante grave e outro moderado. Em contraste, indivíduos com a variante NC possuem dois alelos levemente comprometidos. A forma clínica em um indivíduo heterozigoto composto é definida pelo alelo que apresenta maior atividade enzimática. As mutações já estudadas *in vitro* são agrupadas em A₁ (ou *null*, do inglês), A₂, B ou C, de acordo com a atividade residual da 21-OH. Assim, nas mutações do tipo A, a atividade

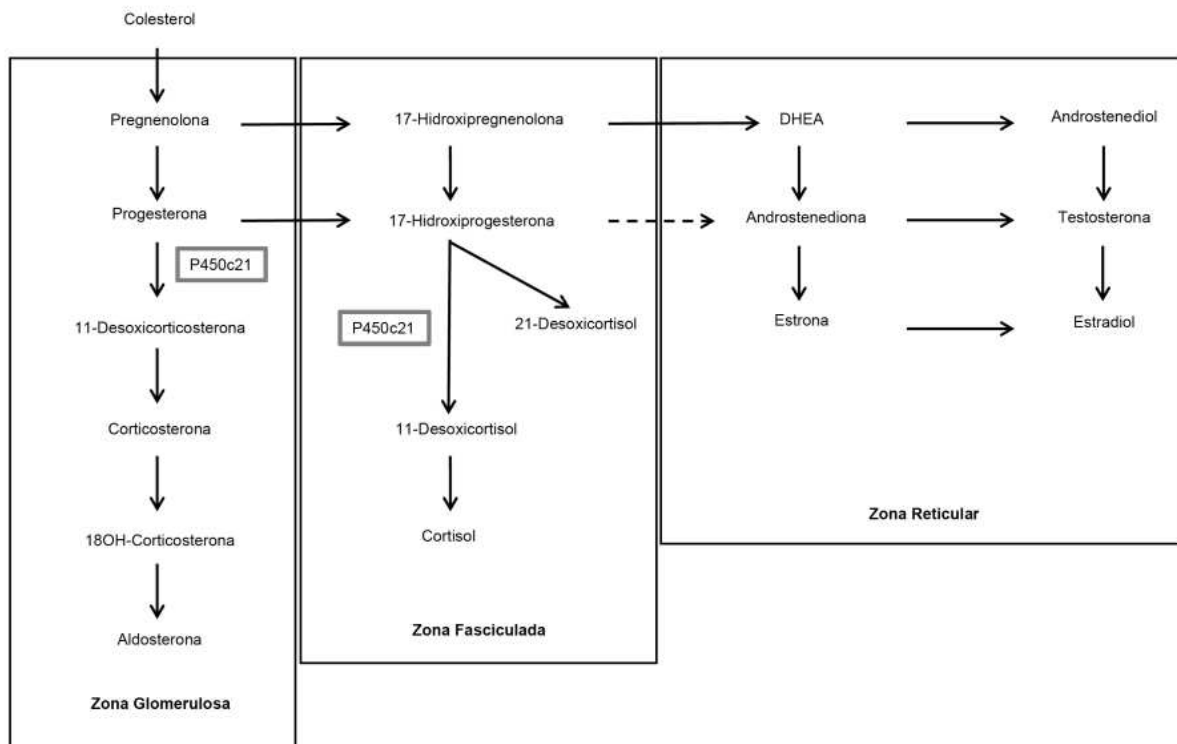


Figura 1. Bloqueio enzimático na deficiência da enzima 21-hidroxilase. A esteroidogênese no córtex adrenal ocorre em três regiões: zona glomerulosa, mais externa (biossíntese de mineralocorticoide); zona fasciculada (biossíntese de glicocorticoide); e zona reticular, mais interna (biossíntese de precursores dos esteroides sexuais)⁴.

Legenda: P450c21: enzima 21-hidroxilase.

enzimática é nula ou mínima (<1%); mutações do tipo B reduzem a atividade para menos de 5%; e as mutações tipo C preservam até 50% da sua atividade. De forma geral, há uma boa correlação genótipo-fenótipo^{7,8}.

As principais mutações foram preliminarmente estudadas em caucasianos, cujas recombinações entre o gene ativo e seu pseudogene foram responsáveis por mais de 75% das variantes patogênicas descritas. Contudo, a frequência de mutações independentes do pseudogene pode ser maior, possivelmente devido ao efeito fundador, em geral, resultado de colonização. No Brasil, assim como no México e na Argentina, países que sofreram o processo de colonização predominantemente europeia, há uma maior prevalência de eventos mutagênicos esporádicos e com efeito fundador⁹⁻¹¹.

No sul do Brasil, as mutações que foram isoladas mais frequentemente na D-21OH foram: IVS2-13A/C>G, em 55% dos alelos entre indivíduos com a forma PS; p.I172N, em 42% dos alelos entre VS, e p.V281L, em 70% dos alelos de indivíduos com a forma NC (Figura 2). No nordeste do Brasil, foram estudadas sete microconversões (P30L, I2-Splice, 706_713del8, I172N, V281L, Q318X e R356W), com predominância da mutação Q318X¹²⁻¹⁶.

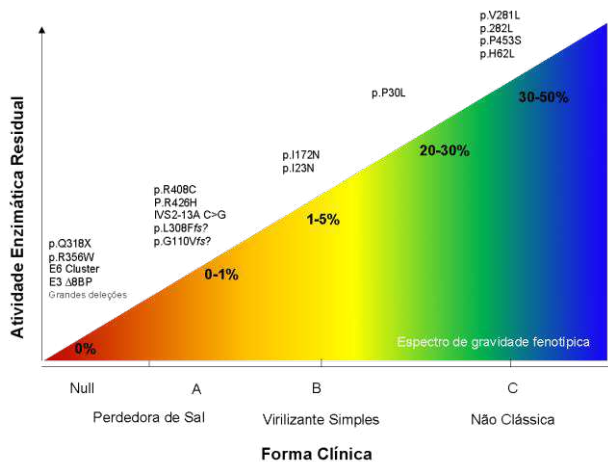


Figura 2. Correlação genótipo-fenótipo na deficiência da 21-hidroxilase; destaque aos grupos de mutações mais comuns no Brasil, classificadas de acordo com o espectro de apresentação clínica¹²⁻¹⁶.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A forma clássica da D-21OH ocorre numa incidência global de 1:15.000 nascidos vivos¹. A variante PS é a mais grave, responsável por 75% dos casos; e a VS por cerca de 25%. A forma PS está relacionada a manifestações precoces da deficiência do mineralocorticoide. Há excesso de sódio e excreção insuficiente de potássio na urina, levando à hipercalemia, hiponatremia, hipovolemia e hiperreninemia. O recém-nascido pode apresentar sucção débil, perda de peso, choro fraco, letargia, vômitos e choque na crise de perda de sal e evoluir para o óbito quando não tratado³.

A crise adrenal pode ocorrer nas formas clássicas da doença, diante de situações de estresse, levando à hipoglicemia

grave, déficit da função cardíaca e resposta inadequada às catecolaminas, taxa de filtração glomerular diminuída e secreção aumentada de hormônio antidiurético. A deficiência grave de cortisol e aldosterona causam desidratação hiponatrêmica e choque. O choque é ainda mais exacerbado pela deficiência de catecolaminas que frequentemente ocorre em lactentes jovens com a forma PS^{17,18}.

Na forma clássica tanto PS quanto VS, as meninas apresentam virilização da genitália externa pelo excesso androgênico nas primeiras semanas de vida intrauterina, culminando com genitália atípica ao nascimento, sem nenhum comprometimento da genitália interna. Elas podem ter graus diferentes de acometimento: desde discreta clitoromegalia e escurecimento das saliências labioescrotais, ainda com separação bem definida entre os meatos uretral e vaginal até a presença do seio urogenital após androgenização acentuada. Frequentemente apresentam a genitália externa que se assemelha a uma hipospádia perineal com cordão; fálus túrgido com comprimento frequentemente maior que 0,8cm e, mais raramente, uma aparência tipicamente masculina, porém sem gônadas palpáveis¹⁹.

Na prática clínica, a classificação realizada por Prader (1954) é utilizada na descrição da genitália atípica. O grau de virilização externa está correlacionado não apenas à gravidade da deficiência enzimática, mas também a outros determinantes, como, por exemplo, à sensibilidade periférica aos andrógenos. A ultrassonografia pélvica realizada por examinador experiente fornece dados complementares ao exame físico sobre o trajeto dos canais vaginal e uretral ou seio urogenital, e confirma a presença de útero e ovários, como parte da investigação da genitália atípica. O cariótipo deve ser também estudado como parte da investigação dos distúrbios da diferenciação sexual²⁰⁻²².

A forma NC é bastante prevalente, com uma incidência variando entre 1:1.000 a 1:50 na população mundial¹. A maioria dos indivíduos é assintomática, porém a criança com essa variante pode apresentar pubarca precoce, com aceleração ou não do crescimento e da idade óssea. A apresentação clínica em adolescentes do sexo feminino assemelha-se à síndrome dos ovários policísticos, incluindo hirsutismo, acne e irregularidades menstruais ou amenorreia primária ou secundária. Entre jovens com sinais clínicos de hiperandrogenismo, a prevalência da forma NC é de 1:10 a 1:25, e deve ser sempre investigada²³.

DIAGNÓSTICO

A confirmação da forma clássica da D-21OH, a partir da suspeita clínica ou após triagem neonatal (ler a seguir), é realizada por meio da dosagem sérica do precursor adrenal, 17OHP. As concentrações de 17OHP são elevadas e crescentes ao longo do primeiro mês de vida em crianças não tratadas. Valores da 17OHP ≥ 10.000 ng/dL (300nmol/L) são usualmente encontrados pelos ensaios habituais (imunoenzimáticos) e utilizados para a confirmação da forma clássica em recém-nascidos²³.

Recém-nascidos e lactentes jovens com a forma NC podem apresentar concentrações elevadas de 17OHP, sendo ocasionalmente detectados pela triagem neonatal, porém os valores reduzem nos primeiros meses de vida. Em meninas com idades entre 6-15 anos, com manifestações clínicas da variante NC (pubarca precoce ou hiperandrogenismo) são observadas concentrações de 17OHP basal acima de 200ng/dL. Mulheres jovens com irregularidades menstruais e/ou hiperandrogenismo, apresentam valores mais elevados, 17OHP basal ≥ 540 ng/dL²⁴⁻²⁹.

Quando o resultado da 17OHP basal sérica não confirma a suspeita diagnóstica da forma NC, está indicado o teste de estímulo com a cortrosina (ACTH 0,25mg, intravenoso ou intramuscular) para a dosagem da 17OHP após 60 minutos. Valores da 17OHP acima de 1.000ng/dL são utilizados para a confirmação diagnóstica. Influência de diferentes genótipos sobre os valores da 17OHP estimulada foi observada. A sobreposição de valores entre indivíduos heterozigotos e indivíduos normais também é relatada. A relação estimulada entre 21-desoxicortisol e o próprio cortisol podem auxiliar nessa distinção, porém, esse é o principal contexto em que a análise molecular do gene tem utilidade: confirma a condição, sendo importante no aconselhamento genético. A elevação sérica dos andrógenos, androstenediona e testosterona, é também utilizada na confirmação diagnóstica^{2,31}.

TRIAGEM NEONATAL PARA D-21OH

O objetivo principal da triagem para a D-21OH é o diagnóstico precoce da forma clássica, evitando os sinais e sintomas da perda de sal e o registro civil incorreto das meninas com atipia genital. No Brasil, a triagem para a D-21OH foi incluída à quarta fase do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a partir de 2012. A incidência encontrada no país a partir do PNTN é de 1:10.000 a 1:14.000 (Goiás, São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais e Rio Grande do Sul). A maioria desses Estados já acumula uma década de experiência em triagem neonatal para D-21OH²⁸⁻³⁰.

A triagem neonatal para a HAC consiste na dosagem da 17OHP no sangue do calcanhar de recém-nascidos em papel-filtro, preferencialmente entre o terceiro e quinto dia de vida, e deve ser seguida de rápida confirmação diagnóstica para instituição da terapêutica. Estudos de longo prazo, em diferentes populações, tem mostrado benefícios da implantação da triagem: aumento do número de diagnósticos em ambos os sexos, redução de registros incorretos e de óbitos precoces¹.

Apesar dos benefícios observados e da grande aceitação da triagem em todo o mundo, as altas taxas de falsos positivos é um problema relatado na maioria dos programas. Os resultados falso-positivos se devem à variação nos níveis da 17OHP no período neonatal em recém-nascidos submetidos a situações estressantes no período pré ou neonatal, ou devido à prematuridade. A 17OHP pode se elevar falsamente como resultado da reatividade

cruzada com metabólitos encontrados na adrenal sob estresse, principalmente a 17-hidroxipregnenolona. Mas, as concentrações da 17OHP são elevadas, também, devido à imaturidade da função adrenal com diminuição da atividade das enzimas 11-hidroxilase e, conseqüentemente, aumento da concentração de precursores em relação aos metabólitos finais da esteroidogênese adrenal. Falsos negativos podem ocorrer em decorrência de coleta precoce (antes do terceiro dia de vida) ou do uso do glicocorticoide sistêmico em múltiplas doses ou de forma prolongada pela mãe³¹⁻³³.

Os protocolos de acompanhamento das crianças com resultados falso-positivos à triagem neonatal indicam seguimento clínico e a realização de exames séricos seriados até a normalização para a alta. Avaliações de custo-benefício são, no entanto, favoráveis à realização da triagem universal da hiperplasia adrenal congênita^{34,35}.

MANEJO DA D-21OH

O manejo da forma clássica da D-21OH é sempre complexo e individualizado. Na faixa etária pediátrica, os principais objetivos do tratamento são evitar a crise adrenal e permitir crescimento e puberdade normais. A forma NC exige tratamento apenas nos casos em que ocorre pubarca precoce, alterações do crescimento e avanço significativo da idade óssea¹.

O glicocorticoide de escolha para os pacientes pediátricos é a hidrocortisona, que é o nome farmacêutico do próprio cortisol. A dose do acetato de hidrocortisona preconizada na literatura para o tratamento da D-21OH é de 10-15mg/m²/dia. Essa dose excede o nível fisiológico da secreção do cortisol na maioria dos indivíduos, que é cerca de 6-9mg/m²/dia. Doses ligeiramente supra-fisiológicas são necessárias para suprimir adequadamente os níveis dos andrógenos adrenais, cuidando-se para que não sejam excessivas. A meia-vida curta da hidrocortisona minimiza a supressão do crescimento e outros efeitos não desejáveis que são frequentemente observados com os glicocorticoides mais potentes. Com a reposição de doses que permitam adequado equilíbrio entre a supressão do hiperandrogenismo e a prevenção do hiperadrenocortisolismo a maior parte das crianças atingem altura final dentro do esperado^{1,36}.

Quando não tratadas, crianças com a D-21OH podem apresentar virilização pós-natal progressiva e sinais evidentes de puberdade precoce periférica em ambos os sexos: aumento do fálus nas meninas e aumento do pênis sem correspondente aumento testicular nos meninos, além de pubarca, hirsutismo, acne, hipertrofia muscular e engrossamento irreversível da voz. As crianças são altas para sua idade, devido à aceleração da velocidade de crescimento com correspondente avanço da idade óssea e apresentam prejuízo da estatura final devido ao fechamento precoce das epífises. Esse prejuízo pode ser agravado pelo desenvolvimento de puberdade precoce gonadotrofina dependente ou central (PPC). Devido à ausência de tratamento ou à manutenção de um controle clínico cronicamente insatisfatório, pode ocorrer a ativação do eixo

hipotalâmico-hipofisário relacionada ao hiperandrogenismo crônico e avanço da idade óssea, e desencadeamento de puberdade precoce central. Nesses casos, deve-se avaliar os benefícios do bloqueio puberal com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, sempre aliados às estratégias de melhora da adesão à reposição hormonal³⁷.

Em recém-nascidos com a forma clássica PS, a prevenção das crises de perda de sal depende do diagnóstico e tratamento precoces. Além da reposição do glicocorticoide, essas crianças precisam do mineralocorticoide para manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico. A síntese dos mineralocorticoides é controlada pelo sistema renina-angiotensina e pela alça de regulação dependente do potássio. Angiotensina II e aldosterona são os dois produtos biologicamente ativos mais importantes desse sistema, induzindo todas as ações clássicas como vasoconstrição, retenção de sódio, remodelação tecidual e efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos. A secreção de renina é estimulada por uma gama de fatores, sendo a perfusão arterial renal a mais importante. A reposição mineralocorticoide pela fludrocortisona visa reestabelecer o equilíbrio hidroeletrólítico, mas sem retenção excessiva de sal³⁷.

A fludrocortisona é usada para reposição mineralocorticoide na dose de 100-200µg por dia, doses mais altas (300µg) podem ser necessárias no tratamento inicial de recém-nascidos com perda de sal importante. O uso do cloreto de sódio (1-2 gramas/dia) é preconizado nos primeiros seis meses de vida. A avaliação clínica do estado de hidratação, dosagem sérica de sódio e potássio e aferição da pressão arterial sistêmica são comumente utilizadas para orientar os ajustes do mineralocorticoide em crianças¹.

A disfunção adrenocortical e adrenomedular na forma clássica da D-21OH pode resultar em hiponatremia grave, hipercalemia e hipoglicemia devido à produção prejudicada de secreção de cortisol e aldosterona, e também da adrenalina. As crises adrenais são potencialmente graves especialmente em lactentes jovens, mas podem ocorrer em qualquer idade e podem levar à morte em 2-13% dos casos. A mortalidade está associada à insuficiente reposição da hidrocortisona (aumento da dose habitual) nas situações de estresse endócrino-metabólico, como nos processos infecciosos, nos pacientes com D-21OH, incapacitados de apresentar incremento da secreção endógena do cortisol³⁸.

Devido ao risco de hipoglicemia e desequilíbrio hidroeletrólítico, os familiares são instruídos a fornecer prontamente o soro de reidratação oral e alimentos contendo glicose para crianças pequenas diante de quadros febris, diarreia e vômitos. A dose (dobrada ou triplicada) e a frequência (a cada seis horas) habituais do acetato de hidrocortisona devem ser aumentadas. Se houver intolerância à via oral, a criança deve receber suporte pediátrico hospitalar, com administração parenteral da hidrocortisona em dose aumentada a cada seis horas. Em caráter emergencial e evidência clínica de choque, a dose preconizada é de 25mg para lactentes, 50mg para escolares e 100mg para adolescentes. O paciente deve retomar a dose de manutenção, tão logo o quadro esteja estável, mas

deve manter a hidratação adequada e evitar o jejum até a resolução do evento agudo. Outras situações que necessitam de dose de estresse da hidrocortisona são: previamente à cirurgia dentária com grande potencial de sangramento ou cirurgias de grande porte, em traumas graves e no pré-anestésico para procedimentos que requerem sedação (ex.: endoscopia digestiva alta). Os pacientes devem portar cartão de identificação para permitir pronto reconhecimento e intervenção em caso de necessidade^{1,39}.

Nas meninas com a forma clássica a abordagem da atipia genital deve ser amplamente discutida com a família e a intervenção cirúrgica decidida de maneira consensual. Quando indicada, a genitoplastia, feita por cirurgião experiente nesse tipo de procedimento, deve ser realizada o mais precocemente possível, após o primeiro ano de vida⁴⁰.

Na adolescência, frequentemente observa-se piora no controle dos pacientes. A adesão ao tratamento na doença crônica pediátrica de forma geral está relacionada a múltiplos fatores, entre eles: frequência de administração de medicamentos e seus efeitos colaterais; nível de entendimento e confiabilidade na terapêutica proposta e na equipe de saúde; nível de otimismo e apoio oferecido pelos membros da família; bem como seu capital cultural e condições psicossociais. Contudo, na adolescência, a não adesão medicamentosa parece explicar apenas em parte as dificuldades no manejo dos pacientes com D-21OH. O início da puberdade está associado a modificações na farmacocinética da hidrocortisona. O aumento do hormônio do crescimento e das concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 levam à diminuição da atividade da isoenzima tipo 1 da 11^β-hidroxiesteroide desidrogenase, que promove a redução da cortisona a cortisol em vários tecidos. Assim, as doses de tratamento na adolescência são frequentemente mais elevadas que no escolar^{1,40}.

O tratamento inadequado pode levar à virilização da genitália, acne, amenorreia e alteração da voz nas adolescentes do sexo feminino. Por outro lado, adolescentes do sexo masculino com elevação persistente do ACTH têm um risco de 40% de apresentar tumores intratesticulares de restos adrenais, com comprometimento da espermatogênese e da produção de testosterona na vida adulta. O estímulo para manutenção do tratamento correto e o diagnóstico precoce desses tumores a partir do início da puberdade é fundamental na prevenção do dano testicular irreversível e infertilidade^{41,42}.

O subtratamento pode levar ao hiperandrogenismo, virilização e avanço progressivo da idade óssea. Mas o hiper cortisolismo pode levar ao Cushing iatrogênico, com obesidade e perda de massa óssea. Tanto o excesso de glicocorticoide quanto o hiperandrogenismo estão correlacionados ao maior risco de baixa estatura na vida adulta. Dessa forma, o maior desafio terapêutico na D-21OH durante a adolescência é assegurar adesão, controlando adequadamente o incremento noturno do ACTH, mas sem os efeitos adversos do tratamento com glicocorticoide⁴³.

A monitorização de pacientes pediátricos com HAC deve ser cuidadosa e contínua, assegurando-se adequada

transição para os cuidados na vida adulta. Os doentes devem ser acompanhados em serviço de referência, com consultas periódicas em uma abordagem interdisciplinar. O controle compreende aspectos psicossociais, pediátricos, endocrinológicos e, eventualmente, cirúrgicos e da genética clínica. Atenção especial deve ser direcionada para os aspectos emocionais das famílias e crianças com atipia genital. A avaliação endocrinológica ocorre a cada três ou quatro meses, ou mais frequente no primeiro ano de vida, se necessário; exige um exame físico cuidadoso, com avaliação do estado de hidratação e pressão arterial; além da monitorização do crescimento, da idade óssea e do desenvolvimento puberal; e interpretação dos exames, que são complementares aos aspectos clínicos¹⁻³.

Devido à baixa seletividade dos ensaios comumente utilizados, na D-21OH, é comum observar níveis séricos de 17OHP acima do intervalo de referência e flutuantes em doentes adequadamente tratados. Contudo, valores de 17OHP acima do limite de referência para a população saudável, em até sete vezes, foram considerados adequados para esses ensaios⁴³.

A avaliação dos parâmetros clínicos realizada em conjunto com os níveis de andrógenos que apresentam maior estabilidade, como a androstenediona, são a chave para adequada monitorização. Por outro lado, concentrações séricas da 17OHP persistentemente dentro do intervalo de referência para a população saudável apontam para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário, devido ao excesso de glicocorticoide administrado, e devem ser evitadas. O acompanhamento do crescimento estatural (gráficos) é um indicador sensível e precoce da inadequada reposição do glicocorticoide, antes que outros sinais clínicos sejam observados. A aceleração da idade óssea, acompanhada anualmente, é outro parâmetro de inadequação terapêutica¹⁻³.

O tratamento da D-21OH, especialmente durante a infância e adolescência até o fechamento das epífises ósseas, é realizado preferencialmente com a hidrocortisona oral. De acordo com a farmacocinética da droga, a dose deve ser ajustada ao peso e utilizada no mínimo três vezes ao dia, em horários rigorosos. Não é possível, no entanto, reproduzir o ritmo circadiano do cortisol, cuja secreção endógena segue um padrão diurno, com níveis plasmáticos elevados e crescentes no início da manhã (aproximadamente 05:00-08:00 horas), níveis intermediários à tarde, níveis baixos à noite. Alternativas a esse tratamento têm sido apresentadas, como a produção de hidrocortisona de liberação lenta ou "dual", mas persiste a necessidade clínica de um fármaco que apresente um perfil de distribuição mais próximo ao ritmo circadiano e que faça a supressão adequada do ACTH^{44,45}.

Esse é um dos fatores que, ao lado da dificuldade de adesão e da variabilidade interindividual de resposta ao tratamento, pode comprometer o bom controle da doença. A dificuldade de controle na D-21OH é amplamente reconhecida e padrões diferentes de resposta clínica à terapia glicocorticoide são observados, a despeito de uma aparente boa adesão. Já está bem estabelecido que alguns indivíduos são metabolizadores rápidos do glicocorticoide. Nesses, o

aumento da dosagem da medicação, por exemplo, em duas vezes, não reflete em aumento proporcional esperado do cortisol total⁴⁶.

A via de sinalização pelos glicocorticoides genômica é mediada por fatores de transcrição ativados pelo glicocorticoide na ligação com seu receptor intranuclear. Na D-21OH, o estudo da funcionalidade do receptor para o glicocorticoide não mostra diferenças com relação à população saudável, nem quanto ao número de receptores, nem quanto à afinidade de ligação. Assim, a variabilidade de resposta ao glicocorticoide parece ser, em parte, explicada por questões genéticas⁴⁷⁻⁵⁰.

Diversos fatores têm sido associados à essa variabilidade, em diferentes grupos de indivíduos, incluindo a presença de variações de nucleotídeo único, polimorfismos do gene *NR3C1*, que codifica o receptor para glicocorticoide. Existem diversos polimorfismos relacionados ao gene *NR3C1*, sendo as variantes *BclI* e *N363S* associadas ao aumento da sensibilidade ao glicocorticoide. As variantes *ER22*, *23EK*, *GR-9β* se correlacionam às medidas clínicas de sensibilidade diminuída e melhor perfil metabólico, porém aumento da resistência ao glicocorticoide, principalmente quando associadas. O aprofundamento dessas pesquisas poderá levar, no futuro, ao tratamento mais adequado e individualizado desses pacientes⁵⁰⁻⁵³.

CONCLUSÃO

O manejo da HAC é multidisciplinar, individualizado e ainda um desafio, mesmo para o especialista. A maior disseminação do conhecimento sobre a HAC e sua abordagem permitirá que os profissionais de saúde reconheçam precocemente diferentes fenótipos e manejem adequadamente, principalmente, os casos de meninas afetadas com genitália atípica.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT): Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita - análise e edição: Cristina Botelho Barra; Ivani Novato Silva. Administração do Projeto, Supervisão & Escrita - rascunho original: Cristina Botelho Barra; Ivani Novato Silva.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Barra et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Van der Grinten HLC, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia

- current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev.* 2021 Jan;43(1):91-159.
- Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 2020 Set;383(13):1248-61.
 - Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov;103(11):4043-88.
 - Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb;32(1):81-151.
 - Wang C, Pallan PS, Zhang W, Lei L, Yoshimoto FK, Waterman MR, et al. Functional analysis of human cytochrome P450 21A2 variants involved in congenital adrenal hyperplasia. *J Biol Chem.* 2017 Jun;292(26):10767-78.
 - Carrozza C, Foca L, Paolis E, Concolino P. Genes and pseudogenes: complexity of the RCCX locus and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:709758.
 - Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat.* 2018 Jan;31(1):5-22.
 - Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 gene. *Mol Diagn Ther.* 2018 Jun;22(3):261-80.
 - Wedell A. Molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev.* 2011;20:80-7.
 - Mello MP, Bachega TASS, Costa-Santos M, Mermejo LM, Castro M. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002 Ago;46(4):457-77.
 - Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The complexities in genotyping of congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:432.
 - Kocova M, Anastasovska V, Falhammar H. Clinical outcomes, and characteristics of P30L mutations in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2020;69(2):262-77.
 - Bachega TA, Billerbeck AEC, Parente EB, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Mello MP, et al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004 Out;48(5):697-704.
 - Carvalho DF, Miranda MC, Gomes LG, Madureira G, Marcondes JA, Billerbeck AE, et al. Molecular CYP21A2 diagnosis in 480 Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia before newborn screening introduction. *Eur J Endocrinol.* 2016 Ago;175(2):107-16.
 - Kopacek C, Prado MJ, Silva CMD, Castro SM, Beltrão LA, Vargas PR, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation. *J Pediatr (Rio J).* 2019 Mai/Jun;95(3):282-90.
 - Campos VC, Pereira RMC, Torres N, Castro M, Agiar-Oliveira MH. Alta frequência da mutação Q318X em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase no nordeste do Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 Fev;53(1):40-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000100007>
 - Capalbo D, Moracas C, Cappa M, Balsamo A, Maghnie M, Wasniewska MG, et al. Primary adrenal insufficiency in childhood: data from a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar;106(3):762-73.
 - Tse Y, Singhal N, McDonald L, Gopal M, Lall A, Johnstone H, et al. Problem solving in clinical practice: the sick infant with low sodium and high potassium. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021 Fev;106(1):23-7.
 - Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, Prudon MB, Plotton I, Kassai B, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Jan;106(1):39-44.
 - Davies JH, Cheetham T. Recognition, and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. *Arch Dis Child.* 2017 Out;102(10):968-74.
 - Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov;83(Supl 5):S184-S91.
 - Prader A. Der Genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndroms; morphologie, häufigkeit, entwicklung und vererbung der verschiedenen genitalform. *Helv Paediatr Acta.* 1954;1:231-48.
 - Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985 Jul;37(4):650-67.
 - Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-classical congenital adrenal hyperplasia in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Mar;9(1):1-7.
 - Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Ago;94(8):2835-40.
 - Grandone A, Marzuillo P, Luongo C, Toraldo R, Mariani M, Del Giudice EM, et al. Basal levels of 17-hydroxyprogesterone can distinguish children with isolated precocious pubarche. *Pediatr Res.* 2018 Out;84(4):533-6.
 - Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):580-99.
 - Chesover AD, Millar H, Sepiashvili L, Adeli K, Palmert MR, Hamilton J. Screening for nonclassic congenital adrenal hyperplasia in the era of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Endocr Soc.* 2019 Dez;4(2):bvz030.
 - Maffazioli GDN, Bachega TASS, Hayashida SAY, Gomes LG, Valassi HPL, Marcondes JAM, et al. Steroid screening tools differentiating nonclassical congenital adrenal hyperplasia

- and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Ago;105(8):dgaa369.
30. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Mai;52(5):601-7.
 31. Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Nakamura OH, Bachega TA, Vieira JG, Kater CE. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest.* 2011 Set;34(8):587-92.
 32. Guarnotta V, Niceta M, Bono M, Marchese S, Fabiano C, Indelicato S, et al. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Abr; 198:105554.
 33. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004 Nov;56(5):701-5.
 34. Miranda MC, Haddad LBP, Trindade E, Cassenote A, Hayashi GY, Damiani D, et al. The cost-effectiveness of congenital adrenal hyperplasia newborn screening in Brazil: a comparison between screened and unscreened cohorts. *Front Pediatr.* 2021; 9:659492.
 35. Held PK, Bird IM, Heather NL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: review of factors affecting screening accuracy. *Int J Neonatal Screen.* 2020 Ago;6(3):67.
 36. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar;3(3):CD012517.
 37. Güven A, Cebeci AN, Hancili S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. *Hormones (Athens).* 2015 Abr/Jun;14(2):265-71.
 38. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J; German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocr Disord.* 2018 Jun;18(1):37.
 39. Fleming L, Knafel K, Knafel G, Van Riper M. Parental management of adrenal crisis in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Spec Pediatr Nurs.* 2017;22(4):e12190. DOI: <https://doi.org/10.1111/jspn.12190>
 40. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov;103(11):4089-96.
 41. Werneck G, Rodrigues EMR, Mantovani RM, Lane JSS, Silva IN. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: 6 years of follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Mai;32(5):519-26.
 42. Santos CTM, Martins DL, Guerra-Júnior G, Baptista MTM, Mello MP, Oliveira LC, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumor and factors associated with its development in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):161-8.
 43. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1997 Set;77(3):214-8.
 44. Mongiò LM, Condorelli RA, Barbagallo F, La Vignera S, Calogero AE. Dual-release hydrocortisone for treatment of adrenal insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2020 Mar;67(3):507-15.
 45. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F1000Res.* 2019;8:363.
 46. Buning JW, Touw DJ, Brummelman P, Dullaart RPF, Van Den Berg G, Van Der Klauw MM, et al. Pharmacokinetics of oral hydrocortisone: results and implications from a randomized controlled trial. *Metabolism.* 2017 Jun;71:7-16.
 47. Rodriguez JM, Monsalves-Alvarez M, Henriquez S, Llanos MN, Troncoso R. Glucocorticoid resistance in chronic diseases. *Steroids.* 2016 Nov;115:182-92.
 48. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, Hazes JM, Lamberts SW, Van Rossum EF, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Nov;9(11):670-86.
 49. Faria CD, Longui CA. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticoides. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(6):983-95.
 50. Saka N, Güven M, Bas F, Darendeliler F, Bundak R, Günöz H, et al. Glucocorticoid receptors in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Set/Out;13(8):1101-7.
 51. Moreira RP, Gomes LG, Madureira G, Mendonça BB, Bachega TA. Influence of the A3669G glucocorticoid receptor gene polymorphism on the metabolic profile of pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:594710.
 52. Moreira RPP, Gomes LG, Mendonca BB, Bachega TA. Impact of glucocorticoid receptor gene polymorphism on the metabolic profile of adult patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency. *PLoS One.* 2012;7(9):e44893.
 53. Villela TR, Barra CB, Belisário AR, Luizon MR, Simões e Silva AC, Silva IN. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) polymorphisms and haplotypes in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;536:111399.

