Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11β-hidroxilase. Apresentação de caso e revisão da literatura

Congenital adrenal hyperplasia by 11β-hydroxylase deficiency. Report of a case and review of literature.

DANIEL PANAROTTO – Professor da disciplina de Fisiologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul – RS, Doutor em Endocrinologia pela Universidade de Sherbrooke – Canadá.
FELIPE SANTOS FRANCIOSI – Acadêmico do 6º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
GUILHERME RICCI – Acadêmico do 6º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

Laboratório de Fisiologia da Universidade de Caxias do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Daniel Panarotto
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130,
Bloco S – Sala 514 – Bairro Petrópolis
95010-550 – Caxias do Sul – RS, Brasil
Fone: (54) 3218-2100 Ramal 2349
💻 dpanarot@ucs.br

RESUMO

Apresentamos o caso de uma paciente feminina, 2 meses, que mostrou aumento na concentração sérica de 17-hidroxiprogesterona basal, sugerindo o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita (HAC). O seqüenciamento do gene CYP21 não mostrou nenhuma mutação e a concentração sérica de 11-desoxicortisol basal estava aumentada, o que nos permitiu diagnosticar um caso de deficiência da enzima 11β-hidroxilase. Existem duas isoenzimas 11β-hidroxilase codificadas por dois genes, CYP11B1 e CYP11B2, responsáveis pela síntese de cortisol e aldosterona, respectivamente. Aproximadamente 2/3 dos casos por deficiência de 11β-hidroxilase são acompanhados por hipertensão. Classicamente, a ausência de hipertensão nos pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase é explicada pela variabilidade na atividade enzimática. As particularidades deste caso são a ausência de hipertensão e a elevação nas concentrações plasmáticas de renina e aldosterona. Essas alterações podem ser explicadas pelo fato de que pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase normalmente apresentam comprometimento exclusivo da atividade da CYP11B1, sem alterações na CYP11B2. Dessa forma, a síntese de cortisol ficaria prejudicada, mas não a de aldosterona; por conseguinte, a hipotensão provocada pela deficiência de glicocorticóide levaria ao aumento fisiológico de renina e aldosterona.

UNITERMOS: Hiperplasia Adrenal Congênita, 11β-Hidroxilase.

ABSTRACT

We present the case of a two month-old female patient who showed an increase in the serum concentration of basal 17-hydroxyprogesterone, suggesting the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH). The sequencing of the CYP21 gene didn't show any mutation and the serum concentration of basal 11-desoxycortisol was increased, what allowed us to diagnose a case of deficiency of 11β-hydroxylase enzyme. There are two 11β-hydroxylase izoenzymes codified by two genes. CYP11B1 and CYP11B2, which are responsible for the synthesis of cortisol and aldosterone, respectively. Approximately two thirds of the cases due to the deficiency of 11β-hydroxylase also present hypertension. Classically, the absence of hypertension in patients with 11β-hydroxylase deficiency is explained by the variability in the enzimatic activity. The particularities of this case are the absence of hypertension and the increase in the plasmatic concentrations of renin and aldosterone. These alterations can be explained by the fact that patients with 11β-hydroxylase deficiency normally present the exclusive compromising of the activity of CYP11B without alterations in the CYP11B2. This way, the hypotension caused by the glucocorticoid deficiency would lead to the physiological increase of renin and aldosterone.

KEY WORDS: *Congenital Adrenal Hyperplasia, 11β-Hydroxylase.*

INTRODUÇÃO

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de distúrbios autossômicos recessivos causados pela deficiência de uma das cinco enzimas envolvidas na síntese de cortisol no córtex adrenal, levando à produção aumentada de androgênios e virilização (1). Devido à produção inadequada de cortisol, o ACTH é secretado em grandes quantidades pela hipófise anterior, resultando em hiperplasia das células adrenocorticais (2).

A deficiência de11β–hidroxilase é a segunda causa de HAC, ocorrendo em 5 a 8% dos casos de HAC (3). A incidência da deficiência de 11β–hidroxilase é de 1/100.000 nascimentos na maioria das populações (3). Os genes envolvidos são denominados CYP11B1 e CYP11B2, localizados no braço longo do cromossomo 8, normalmente requeridos na síntese de cortisol e aldosterona, respectivamente (4). O diagnóstico hormonal específico para HAC devido à deficiência da enzima 11β-hidroxilase é feito através da dosagem de 11-desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol plasmáticos. Esse diagnóstico também pode ser feito ou confirmado através da detecção do aumento da excreção de tetraidrometabólitos desses componentes na urina 24 horas (5).

Clinicamente, os pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase apresentam-se com níveis elevados de androgênios e hipertensão mineralocorticói-

Recebido: 10/1/2005 – Aprovado: 9/2/2006

de. A hipertensão nesses pacientes é atribuída ao excesso de 11-desoxicorticosterona, um mineralocorticóide fraco no indivíduo normal, mas que em altas concentrações pode exercer efeito mineralocorticóide significativo. Entretanto, em torno de 33% dos pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase a hipertensão está ausente.

Apresentamos neste artigo um caso de uma paciente portadora de HAC por deficiência de 11β-hidroxilase que não apresenta hipertensão. Visto que essa manifestação clínica da doença é relativamente rara, discutiremos o caso com enfoque na variabilidade da apresentação clínica.

APRESENTAÇÃO DE CASO

RWS, feminina, branca, 1 mês de vida, apresenta-se na consulta por elevação nos valores de 17 OH progesterona no teste de *screening* neonatal. Ao exame físico, a criança era eutrófica, mucosas úmidas e coradas. O comprimento era de 53 cm, peso de 4 kg e a pressão arterial de 80/40 mmHg. A genitália externa evidenciava um discreto aumento de clitóris. Não apresentava nenhuma outra anormalidade.

O teste de *screening* neonatal mostrou uma dosagem de 17-hidroxiprogesterona de 38,2 ng/dL (normal até 25 ng/dL), sugerindo o diagnóstico de HAC, forma virilizante simples. Porém, no seguimento da investigação, foi solicitado o seqüenciamento completo do gene da 21-hidroxilase, o qual evidenciou alguns polimorfismos normais, mas nenhuma mutação conhecida da enzima. Foram então solicitados exames complementares, os quais constam na Tabela.

A análise dos exames permitiu o diagnóstico de HAC por deficiência de 11 β-hidroxilase, já que o valor de 17-hidroxiprogesterona estava normal e o de 11-desoxicortisol basal estava aumentado. Iniciamos com reposição de hidrocortisona 12 mg/m²/dia ou 3 mg/dia.

Devido ao fato de não ter havido alteração nos valores hormonais, interpretamos que a dose de hidrocortisona estava inadequada e por isso foi aumentada para 20 mg/m²/dia ou 6 mg/dia. Na visita subseqüente, a criança estava com 157 dias (5 meses) e tinha peso de 6,5 kg e o comprimento de 67 cm. O clitóris regredira e era de tamanho normal, segundo avaliação do endocrinologista e de um cirurgião pediátrico.

Os resultados dos exames hormonais mostraram completa supressão dos níveis de androgênio (Tabela). A dose foi então ajustada para 15 mg/m²/dia. Infelizmente, a paciente não retornou para outras reconsultas, e perdemos o seguimento do caso.

DISCUSSÃO

Apresentamos neste artigo o caso de uma criança com diagnóstico de HAC por deficiência de 11β-hidroxilase sem hipertensão.

No caso aqui apresentado, as dosagens de renina e aldosterona antes do tratamento estavam discretamente elevadas, mesmo considerando os valores de referência para a faixa etária, que são maiores do que no adulto. Interpretamos esse achado como uma resposta fisiológica de ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, estimulado pela discreta hipotensão causada pela deficiência de cortisol. Essa interpretação é compatível com uma deficiência exclusiva da enzima CYP11B1 com atividade preservada da enzima CYP11B2, o que é a regra em pacientes com HAC por deficiência de 11β-hidroxilase (3).

Humanos possuem duas isoenzimas 11β-hidroxilase, decodificadas por dois genes diferentes, CYP11B1 e CYP11B2, responsáveis pela transformação de 11-desoxicortisol em cortisol e de 11-desoxicorticosterona em aldosterona, respectivamente. A enzima codificada pelo gene CYP11B2 é expressa unicamente na zona glomerulosa e tem três atividades, 11β-hidroxilase, 18-hidroxilase e 18-oxidase, requeridas nas sucessivas hidroxilações de 11-desoxicorticosterona para corticosterona, de corticosterona para 18-hidroxicorticosterona e de 18-hidroxicorticosterona para aldosterona, respectivamente (4).

A enzima codificada pelo gene CYP11B1 tem uma atividade 11β-hidroxilase e é expressa na zona fasciculada/reticular, onde catalisa a conversão de 11-desoxicortisol em cortisol; na zona glomerulosa, a enzima pode igualmente contribuir na conversão de 11-desoxicorticosterona em corticosterona (4). A expressão da enzima é controlada, principalmente, pela concentração sérica de angiotensina II e íons-potássio.

No caso aqui apresentado, a pressão era normal, embora as concentrações plasmáticas de renina e aldoste-

Tabela – Exames complementares da paciente

	Idade da paciente			
	50 dias*	79 dias¶	157 dias¶	Valores de referência
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	20,14	-	0,31	0,97 a 34,31
11 desoxicortisol Basal (ng/mL)	38,7	30,4	1,3	Inferior a 8,0
Sódio (mEq/L)	136	-	-	130 a 146
Potássio (mEq/L)	5,1	-	-	3,7 a 5,0
Creatinina (mg/dL)	0,4	-	-	0,3 a 0,7
Testosterona (ng/mL)	0,49	0,20	<0,10	Até 0,20
SDHEA§ (mcg/dL)	270	137	<15	Inferior a 30
Cortisol (mcg/dL)	14,0	-	6,4	8 horas: 5,0 a 25,0
Aldosterona (ng/dL)	-	195,0	19	6,5 a 86
Renina (ng/mL/hora)	-	3,80	2,0	0,3 a 1,6
Androstenediona (ng/mL)	-	5,3	0,1	Até 0,3

* Valores obtidos antes do tratamento. ¶ Valores obtidos após o tratamento.
§ Sulfato de desidroepiandrosterona.

rona estivessem aumentadas. Aproximadamente um terço dos pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase na forma clássica têm pressão normal. A hipertensão, quando presente, freqüentemente aparece nos primeiros anos de vida. As elevadas concentrações séricas de desoxicorticosterona explicam a hipertensão nesses pacientes, já que esta possui atividade mineralocorticóide clinicamente significativa quando em altas concentrações (6). A ausência de hipertensão pode ocorrer em casos de deficiência menos importante da enzima CYP11B1 (forma não clássica) (3). Outra hipótese levantada por alguns autores atribui a ausência de hipertensão ao antagonismo dos receptores mineralocorticóides causado pelo excesso de precursores esteróides (7).

Nos pacientes com suspeita de HAC, o diagnóstico é confirmado através de exames hormonais e análise genética. O diagnóstico hormonal específico de deficiência de 11β-hidroxilase pode ser feito pelo aumento das concentrações basais de 11-desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol. Alguns pacientes apresentam elevação seletiva de 11-desoxicorticosterona ou 11-desoxicortisol (8). O diagnóstico também pode ser feito pela análise do aumento de excreção de tetraidro-11-desoxicorticosterona e tetraidro-11-desoxicortisol na urina (2). Geneticamente, o diagnóstico pode ser realizado através do seqüenciamento do CYP21A2, a fim de averiguar possíveis mutações, descartando a hipótese de deficiência de 21-hidroxilase em caso de negatividade. No caso apresentado, como não houve nenhuma mutação do gene CYP21A2, a investigação prosseguiu e o diagnóstico de deficiência de 11β-hidroxilase foi então realizado através da dosagem do 11-desoxicortisol basal aumentado.

O tratamento é realizado com a administração de glicocorticóide, geralmente hidrocortisona, para repor a deficiência de cortisol e reduzir a secreção de ACTH, suprimindo a produção excessiva de androgênio e prevenindo maior virilização. A formulação de hidrocortisona em suspensão existente no mercado não forma uma mistura homogênea e por isso pode haver diferença na dose diária administrada (9). Por isso optamos pela administração de hidrocortisona em cápsulas no caso aqui descrito. Se a hipertensão persistir por longo tempo após o tratamento, medicação hipertensiva deve ser empregada para diminuir a pressão sangüínea para o normal (6). A terapia pode ser monitorada averiguando periodicamente o crescimento linear, o avanço da idade óssea e a medição dos valores dos precursores de androgênio (3).

Terapias alternativas vêm sendo testadas no tratamento de HAC, das quais se destaca o uso de Flutamida, Testolactona com redução de hidrocortisona (10). Em crianças que receberam este tratamento, foi possível diminuir a ação dos androgênios e promover melhores taxas de crescimento e menor aceleração na idade óssea. Todavia, essa terapia ainda não está aprovada para uso clínico.

Em conclusão, apresentamos o relato de caso de uma paciente com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11β-hidroxilase. Salientamos que o diagnóstico dessa situação só pode ser alcançado através de um exame clínico minucioso, associado a exames laboratoriais e análise genética confiáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPEISER PW, WHITE PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349:776-88.
2. HERNANZ-SCHULMAN M, BROCK JW, 3RD, RUSSELL W. Sonographic findings in infants with congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Radiol 2002; 32:130-7.
3. WHITE PC, CURNOW KM, PASCOE L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. Endocr Rev 1994; 15:421-38.
4. PORTRAT S, MULATERO P, CURNOW KM, CHAUSSAIN JL, MOREL Y, PASCOE L. Deletion hybrid genes, due to unequal crossing over between CYP11B1 (11beta-hydroxylase) and CYP11B2(aldosterone synthase) cause steroid 11beta-hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3197-201.
5. ZACHMANN M, TASSINARI D, PRADER A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:222-9.
6. WHITE PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30:61-79, vi.
7. WHITE PC, SPEISER PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 21:245-91.
8. PETER M. Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. Semin Reprod Med 2002; 20:249-54.
9. MERKE DP, CHO D, CALIS KA, KEIL MF, CHROUSOS GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:441-5.
10. MERKE DP, KEIL MF, JONES JV, FIELDS J, HILL S, CUTLER GB, JR. 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.