

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Revisão de 20 Casos da Consulta de Endocrinologia Pediátrica

S. GAMA DE SOUSA, A. AGUIAR, M FONTOURA

Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do H.S. João
Departamento de Pediatria

Resumo

OBJECTIVO - Avaliar a apresentação clínica, crescimento e controlo metabólico de um grupo de doentes com Hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) diagnosticada antes dos 3 anos de idade.

MÉTODOS - Foi efectuado um estudo longitudinal retrospectivo. Obtivemos uma amostra de 20 doentes (12 com a forma perdedora de sal, 8 com a forma virilizante simples) seguidos na consulta durante 9,1 anos (+/- 6,25 anos).

RESULTADOS - Foi encontrada história familiar de HSRC em 40% dos casos. A idade média de diagnóstico no primeiro ano de vida foi de 0,5 semanas para o sexo feminino e 1,5 semanas para o sexo masculino. A primeira crise adrenal ocorreu às 2,5 semanas (+/- 1,3 semanas). Foi atribuído à nascença o sexo masculino a duas das meninas que apresentavam virilização. Seis destas 10 crianças do sexo feminino foram submetidas a cirurgia correctiva entre os 6 meses e os 8 anos de idade. Embora a pubarca precoce tenha sido observada em 42% das crianças que já atingiram a idade pubertária, a puberdade precoce esteve presente somente em duas dessas 12 crianças, as que apresentaram uma expressão mais grave da doença. A estatura final (EF) só pôde ser estimada em 5 doentes, sendo sobreponível à estatura alvo familiar (EAF): SDS EF= -1,8; SDS EAF= -1,5.

CONCLUSÕES - A primeira crise adrenal ocorreu precocemente nos doentes com forma perdedora de sal. Na presença de história familiar de HSRC é de extrema importância o doseamento da 17-OH-Progesterona no 3º dia de vida. O seguimento dos doentes com HSRC deverá basear-se na velocidade de crescimento, idade óssea e desenvolvimento pubertário: o doseamento seriado de metabolitos da suprarrenal complementar o exame clínico.

Palavras-chave: Hiperplasia suprarrenal congénita; virilização; crise adrenal

Summary

Congenital Adrenal Hyperplasia: Retrospective Study of 20 Patients Followed in a Pediatric Endocrinology Unit

AIM - To evaluate clinical presentation, growth and metabolic control in a group of patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) diagnosed before 3 years old.

METHODS - A retrospective longitudinal study was performed. This resulted in a sample of 20 (12 salt-wasting, 8 simple virilizing) patients with a follow-up of 9,1 years (+/- 6,75). Information was obtained in patient clinical registers.

RESULTS - Family history of CAH was found in 40%. Median diagnosis in the first year of life was made at 0,5 weeks for girls and 1,5 weeks for boys. Time of first salt wasting crisis was 2,5 weeks (+/- 1,3 weeks). A male gender was firstly assigned to 2 of these girls. Six out of the ten girls underwent corrective surgery, between 6 months and 8 years old. Although precocious pubarche had occurred in 42% of the patients that reached puberty spurt age, precocious puberty was present in only 2 of these 12 boys and girls, the ones with the most severe presentations of CAH. Final height (FH) could only be calculated in 5 patients, and was similar to target height (TH): FH SDS= -1,8; TH SDS= -1,5.

CONCLUSIONS - First adrenal crisis in salt wasting patients occurred early in life. In the presence of CAH family history the measurement of serum 17-OH-progesterone levels are of major importance. Follow-up in patients with CAH is based on growth velocity, bone age and puberty: monitoring serum adrenal metabolites will complement such a study.

Key-words: Congenital adrenal hyperplasia; virilism; salt-wasting crisis

Introdução

A hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) é a doença mais comum da glândula suprarrenal em Pediatria e resulta da deficiência de uma de cinco enzimas necessárias à síntese de cortisol, em 95% dos casos um défice de 21- hidroxilase.¹⁻³ O gene que codifica a enzima

Correspondência: Susana Gama de Sousa
R. Dr. Manuel Laranjeira, 93 3ºEsq.
4200-386 Porto
Telef. 225509543
E-mail: susana.gama@oninet.pt

localiza-se no cromossoma 6: a doença é autossômica recessiva, e uma criança que receba duas mutações graves do gene terá uma perda enzimática total ou quase total, e será portadora de uma forma de doença perdedora de sal com virilização (ou ambiguidade sexual nas crianças do sexo feminino), por excesso de produção dos esteroides suprarrenais que não requerem a actividade da enzima. Se receber apenas uma mutação grave com preservação de pelo menos 1 a 5% da actividade da enzima, poderá ter uma forma virilizante simples sem perda de sais, e se receber uma mutação menos grave será portadora de uma forma tardia de hiperplasia supra-renal, também chamada não clássica, com sinais de androgenização que aparecem em idade escolar ou na adolescência^{4,5}.

O tratamento consiste em administrar gluco e mineralocorticoides de substituição, visando um crescimento e desenvolvimento pubertário, função sexual e fertilidade normais^{1,6}. No primeiro ano de vida pode ser necessária a suplementação de sódio. Poderá ainda haver lugar para cirurgia correctiva dos genitais, com redução do clitóris e/ou vaginoplastia^{2,3,5}.

No presente estudo avaliamos as formas mais graves e precoces de HSRC, que se manifestam usualmente no recém-nascido (RN) do sexo feminino ao nascimento através de virilização/ambiguidade sexual, ou no sexo masculino mais frequentemente entre o quinto dia e a segunda semana de vida por síndrome de perda salina - má evolução ponderal, desidratação e vômitos, hiponatremia e hipercaliemia. Nos casos em que a virilização ao nascimento é pouco evidente ou não é notada, o diagnóstico pode ser efectuado apenas mais tarde na infância, durante os primeiros anos de vida.

Metodologia

Estudo retrospectivo envolvendo as crianças seguidas na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de S. João por HSRC.

Foram consultados os registos clínicos dos doentes com HSRC diagnosticada antes dos três anos de idade, sendo considerados critérios de diagnóstico clínicos - virilização, síndrome de perda salina, macrogenitossomia e aceleração do crescimento - e laboratoriais - níveis baixos de cortisol sérico e urinário, níveis séricos de 17-OH-Progesterona e urinários de pregnanetriol elevados, e prova de estimulação com ACTH compatível com HSRC.

O seguimento destes doentes foi efectuado segundo o protocolo da consulta de endocrinologia pediátrica, com consulta e exame clínico trimestral, controlo laboratorial semestral com doseamento de 17-OH-Progesterona, e avaliação anual da idade óssea. Todos os doentes foram medicados com hidrocortisona 15-25mg/m²/dia, e foi associada alfa-fluorohidrocortisona 100-150mcg/dia aos

que apresentavam a forma perdedora de sal. A terapêutica foi ajustada em cada consulta conforme o crescimento, desenvolvimento pubertário e idade óssea do doente, sendo o controle analítico considerado apenas um ponto de apoio adicional.

Foram avaliados os antecedentes familiares de HSRC, o período perinatal, a idade e a forma de apresentação da doença, a necessidade de cirurgia correctiva dos genitais, a idade da pubarca e de desenvolvimento pubertário. Foi ainda avaliada a evolução estatural e a estatura final atingida/estatura-alvo.

Até aos dois anos de idade, a estatura foi medida com um pediómetro, com o doente na posição horizontal, sobre uma mesa apropriada. A partir dos dois anos foi medida a altura utilizando um estadiómetro de Harpenden. A determinação da estatura final foi baseada na maturação pubertária completa e não aumento estatural em mais de dois anos consecutivos, ou inferida nos doentes com idade superior a 15 anos e maturação completa tendo em conta estatura à data e idade óssea. Estes dados auxológicos foram expressos em desvios-padrão (*standard deviation score* ou *SDS*).

Foram definidos como tendo uma forma perdedora de sal aqueles que apresentaram níveis elevados de renina e constatação, no decurso clínico, de hiponatremia e hipercaliemia; todos os outros foram considerados como tendo a forma virilizante simples.

A ambiguidade sexual foi definida pela presença de genitais externos virilizados a ponto de colocar em dúvida a identificação sexual do RN.

O início da puberdade foi definido pela presença de botão mamário no sexo feminino e volume testicular ≥ 4 ml no masculino, sendo considerada precoce antes dos oito anos no sexo feminino e antes dos nove anos no sexo masculino.

A idade óssea foi determinada por radiografias da mão e punho usando o método de Greulich e Pyle.

Resultados

Foram revistos 20 processos clínicos de doentes com diagnóstico de HSRC clássica, distribuídos igualmente por ambos os sexos (50%F; 50%M). Todos tinham défice da enzima 21-hidroxilase. O tempo de seguimento (média +/- DP) foi de 9,1 (+/- 6,75) anos.

Período perinatal: Não foram encontradas anomalias no decurso da gravidez das 20 crianças, e todas elas nasceram com idade gestacional superior a 37 semanas. O peso médio ao nascer (+/- DP) foi de 3190g(+/-500g) nas raparigas e de 4050g (+/- 600g) nos rapazes.

A identificação do sexo ao nascimento foi clinicamente difícil em seis crianças, com atribuição indevida de sexo masculino a duas delas.

Hereditariedade: Foi encontrada história familiar de HSRC em oito das 20 crianças (40%). Dois dos adolescentes seguidos na consulta de endocrinologia pediátrica eram irmãos, e quatro outros doentes tinham ou tinham tido irmãos com HSRC (30% da amostra). Dois doentes com HSRC, que não os anteriores, tinham outros parentes com a doença (mãe e primos em primeiro grau).

Mortalidade: Por razões que se prendem com o método de recrutamento para este estudo (crianças seguidas na Consulta), não foi registado nenhum óbito por HSRC. Foram identificadas mortes em irmãos de quatro doentes com HSRC nos primeiros três meses de vida (dois no período neonatal, um com um mês e uma outra com dois meses de vida). A criança com diagnóstico prenatal de HSRC foi fruto de uma sétima gestação (mãe com síndrome antifosfolípídico); tinha história de dois irmãos falecidos no período neonatal com HSRC clássica (um com ambiguidade sexual falecido aos oito dias de vida por desidratação grave), e três irmãos heterozigotos (dois nado-mortos).

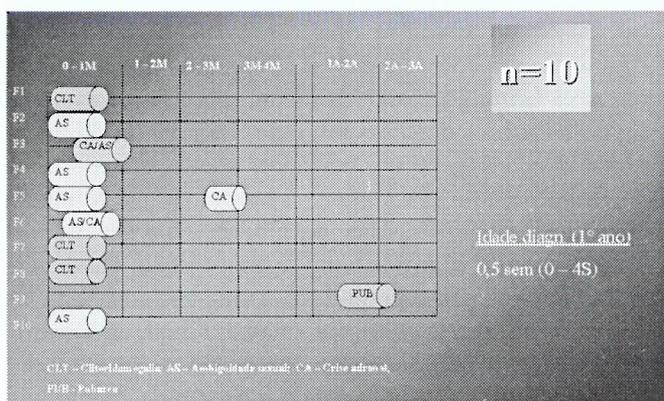


Fig. 1 - Apresentação da doença nas crianças do sexo masculino.

Curso clínico (figuras 1 e 2): Oito doentes com HSRC tinham a forma virilizante simples, doze a forma perdedora de sal (Na+min-113 mEq/l; K+máx- 10mEq/l).

Catorze das dezassete crianças com sinais ou sintomas no período neonatal tiveram diagnóstico neste primeiro mês, nove com necessidade de internamento em unidade de neonatologia: cinco RN do sexo feminino para esclarecimento de identificação sexual, e quatro do sexo masculino por crise adrenal. Três destas cinco RN do sexo feminino desenvolveram síndrome de perda salina, em duas diagnosticado ainda durante o internamento e na outra aos três meses de idade. Um RN do sexo masculino, assintomático ao nascimento, iniciou também terapêutica no período neonatal por ter diagnóstico pre-natal (DPN) de HSRC, não tendo posteriormente intercorrências.

Dois lactentes foram internados por crise adrenal no segundo mês de vida (quatro e cinco semanas), tendo sido

diagnosticada nessa altura atribuição errônea do sexo a um deles (cariótipo 46,XX).

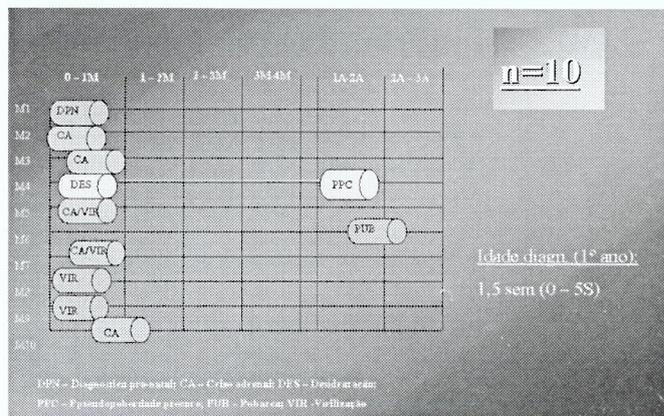


Fig. 2 - Apresentação da doença no sexo feminino.

Uma criança do sexo masculino com antecedentes de internamento por desidratação hiponatrémica às duas semanas de vida, com o diagnóstico de alta hospitalar de acidose tubular renal proximal, apresentava aos 20 meses de idade uma pseudopuberdade precoce - aceleração do crescimento, pubarca, hipertrofia peniana, acne, e cinco anos de avanço da idade óssea - altura em que iniciou terapêutica.

As duas outras crianças, uma do sexo feminino e uma do sexo masculino, foram diagnosticadas aos dois anos de idade por pubarca.

A idade de diagnóstico foi, no primeiro ano de vida, para as crianças do sexo feminino de 0,5 semanas (média; limites 0 e 4 semanas) e para as do sexo masculino de 1,5 semanas (média; limites 0 e 5 semanas).

O tempo da crise adrenal entre as crianças com forma perdedora de sal foi de 2,5 semanas (+/- 1,3 semanas). A lactente com internamento mais tardio por desidratação (três meses) já se encontrava sob terapêutica substitutiva e apresentava alterações electrolíticas de menor gravidade, na presença de intercorrência infecciosa (Na+ - 128 mEq/l; K+ - 5 mEq/l).

Clitoridomegalia de grau variável foi notada ao nascimento em nove das dez RN com HSRC, e seis foram submetidas a intervenção cirúrgica em idades compreendidas entre os seis meses e os oito anos de idade (redução do clitóris, vulvovaginoplastia, plastia do seio urogenital).

Todas as crianças eram neurologicamente saudáveis.

Crescimento e puberdade: A figura 3 mostra a evolução da estatura das crianças com HSRC. A estatura final só pôde ser estimada em cinco doentes e foi atingida com a idade mínima de 14 anos de idade (caso M4 - figura 1). A altura final para estes doentes situou-se entre os -2,54 e -1,27 desvios-padrão (média de -1,8 SDS). A estatura-alvo inferida para estes doentes foi de -1,5 SDS.

As duas crianças com diagnóstico de HSRC no segun-

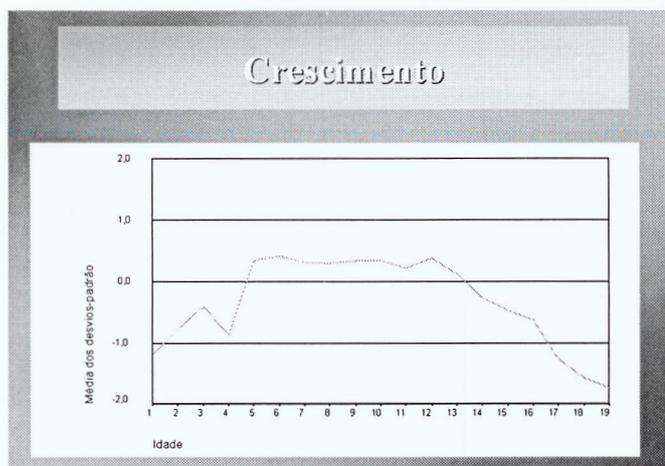


Fig. 3 - Evolução estatural das crianças com HSRC entre os 12 meses e os 19 anos de vida.

do ano de vida apresentavam pubarca precoce isolada: em ambas foram constatados avanço da idade óssea e aceleração de crescimento.

A puberdade foi precoce em apenas duas crianças: naquela que apresentou pseudopuberdade precoce no segundo ano de vida e numa outra do sexo feminino, aos 6,7 anos de idade, com história de ambiguidade sexual (Prader V) e síndrome de perda salina.

Nas restantes crianças que já atingiram idade pubertária, a idade de desenvolvimento pubertário foi de 9,8 e 10 anos (duas crianças do sexo feminino), e de 11,6 anos (média de cinco crianças do sexo masculino; entre os 10,75 e os 12,5 anos).

Discussão

Desde o princípio da década de 50, altura em que Wilkins⁷ e Bartter⁸ mostravam pela primeira vez os benefícios dos corticoides no tratamento da HSRC, o prognóstico destes doentes tem melhorado muito: a mortalidade diminuiu drasticamente, e os estudos centraram-se no seguimento a longo prazo e nas implicações de um diagnóstico precoce e de uma correcta monitorização do tratamento.

Nesta revisão da nossa consulta e como seria de esperar, o diagnóstico clínico foi mais precoce no sexo feminino, facilitado pela observação ao nascimento de clitoridomegalia. Os genitais masculinos podem parecer normais, sendo o diagnóstico de HSRC nestes doentes feito mais tarde aquando do aparecimento de pubarca, ou nos casos mais graves com o internamento por síndrome de perda salina.

O síndrome de perda salina em doentes não tratados ocorreu nas primeiras semanas de vida, o que também é apoiado por outros estudos^{2,9}, dada a maior dificuldade que estes lactentes mais jovens têm em compensar o défice de

aldosterona. Posteriormente estes doentes podem vir a desidratar novamente, mesmo em tratamento de substituição com corticoides e com um bom controle, em alturas de stress como doença ou episódio traumático, sendo por essa razão de extrema importância o aumento da dose de glucocorticoide nestas situações (usualmente para o dobro da dose habitual)⁵.

A ambiguidade sexual num RN requer pronto internamento e esclarecimento da situação com doseamento de 17-OH-progesterona, cariótipo e ecografia abdominopélvica, de modo a permitir atribuição precoce do sexo e evitar condições que possam pôr em risco a vida da criança, como é o caso da crise adrenogenital na HSRC. A duas RN com ambiguidade sexual presentes neste estudo foi atribuído o sexo masculino, com todas as implicações psicossociais que daí advêm, e as duas tinham sinais clínicos ou laboratoriais de perda de sal à altura do diagnóstico.

Tem sido apontado um peso maior ao nascimento em ambos os sexos em outras séries mais alargadas, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa¹⁰. No nosso estudo o peso médio das crianças do sexo masculino situou-se dois desvios-padrão acima da média ao nascimento, estando o peso médio ao nascimento no sexo feminino abaixo da média.

O estatura dos doentes com HSRC foi menor do que a da população em geral nos primeiros quatro anos de vida, com recuperação e crescimento harmonioso até à puberdade, altura em que se assiste novamente a um decréscimo de crescimento relativamente à população saudável. Apesar de um diagnóstico precoce e uma boa aderência ao tratamento parecerem melhorar a estatura final, um controlo subóptimo é muitas vezes observado na puberdade, mesmo nestas circunstâncias^{11,12}: o menor crescimento nos dois períodos de maior potencial de crescimento condiciona uma estatura final que é, nos doentes em que foi possível determiná-la e como em outros estudos, inferior à média da população em geral, e inferior à média das estaturas-alvo. Nestes doentes a estatura final esteve apenas 0,3 desvios-padrão abaixo da estatura-alvo, encontrando-se bastante abaixo em outras séries^{11,13}.

O exame neurológico dos doentes do estudo foi normal, excluindo sequelas neurológicas atribuíveis à HSRC, como as causadas por desidratação grave com ou sem paragem cardiorespiratória.

A mãe do doente com diagnóstico pré-natal de HSRC (M1 - figura 1) tinha um síndrome antifosfolipídico que justificava parcialmente a sua complicada história obstétrica e peri-natal. Não encontramos na literatura qualquer associação entre estas duas doenças.

O facto de 40% dos doentes terem história familiar anterior de HSRC vem reforçar a ideia de que, numa altura em que se discute a importância de um rastreio no período neonatal na população em geral, este é pelo menos nestes

doentes de indubitável interesse. Qualquer que seja a forma de apresentação da doença e dado o risco importante de HSRC (25% em irmãos), será importante o doseamento sérico de 17-OH-Progesterona no RN ao terceiro dia de vida. Poder-se-á desta forma evitar crises graves de perda salina, facilitar o diagnóstico precoce e atribuição correcta do sexo nas crianças com ambiguidade sexual, e evitar a exposição prematura aos androgénios^{2,10,12,14}.

Combinando testes hormonais e moleculares, é possível prever a forma clínica da doença num contexto de diagnóstico pré-natal, discutindo-se a importância e segurança do tratamento pré-natal com dexametasona, nomeadamente com o objectivo de evitar a virilização do feto do sexo feminino^{15,16}.

Deve-se ter em conta que, apesar de um dos objectivos primordiais do tratamento dos doentes com HSRC ser suprimir adequadamente o cortex suprarrenal com a menor dose possível de substituição do glicocorticoide, as análises sanguíneas seriadas são apenas um complemento ao seguimento destes doentes, que é primariamente baseado na avaliação do crescimento, idade óssea e desenvolvimento pubertário¹³.

A correcção cirúrgica dos genitais das crianças deste estudo foi efectuada em idades precoces. No caso das vaginoplastias, o aparecimento de estenose vaginal nestes casos é frequente, e por esse motivo se tenta protelar cada vez mais este procedimento para idades mais avançadas, no início da puberdade, altura em que o nível superior de estrogénios pode prevenir a estenose e a dilatação pode ser efectuada pela própria doente¹⁷.

Bibliografia

1. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia - a continuum of disorders. *Lancet* 1998; 352: 752-4
2. Levine LS. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Peds Rev.* 2000; 21(5): 159-171
3. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia (First of two parts). *N Eng J Med* 1987; 316 (24): 1519-24
4. New MI, Rapaport R. The adrenal cortex. In: Sperling MA, eds. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 283-90
5. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Adrenal disorders In : Blackwell science eds. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children; Oxford*; 2001: 117-35
6. Cutler GB Jr, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Eng J Med* 1990; 323: 1806-13
7. Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Boll Johns Hopkins Hosp* 1950; 86: 249-55
8. Bartter FC, Albright F, Forbes AP, Leaf A, Dempsey E, Carroll E. The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: an attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest* 1951; 30: 237-51
9. Virdi NK, Rayner PHW, Rudd BT, Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia - A review of 117 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 659-62
10. Thilén A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scan* 1990; 79: 168-75
11. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keiser-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M *et al.* Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87: 139-44
12. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes of congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J* 1995; 108: 311-14
13. Span S, Hindmarsh PC, Brook CGD. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1235-1239
14. Thilén A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, Von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics* 1998; 101 e11.
15. Lagic S, Wedell A, Bui T-H, Ritzen EM, Holst M. Long term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-80
16. Miller WL. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: a promising experimental therapy of unproven safety. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 290-3
17. Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Korner I, Rubben H. Long-term follow up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253-8