

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA – FORMA NÃO-CLÁSSICA

Ana Clara Freitas Maiolini

Luisa Affonso Adário

Maraysa Ribeiro Silva

José Antônio Dias Garcia

INTRODUÇÃO

A hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR) compreende um grupo de doenças genéticas autossômicas recessivas que afetam a esteroidogênese adrenal, resultando em deficiência na síntese de cortisol. Como consequência, ocorre aumento da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), estimulando a hiperplasia do córtex adrenal. A maioria dos casos é causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OH), sendo a apresentação clínica variável desde formas clássicas graves, diagnosticadas na infância, até as formas não clássicas (HCSRNC), frequentemente subdiagnosticadas e manifestadas tardiamente com sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo e irregularidades menstruais (AZEVEDO et al., 2014; ADRIAANSEN et al., 2022).

A HCSRNC é caracterizada por níveis residuais de atividade enzimática, suficientes para manter a produção basal de glicocorticoides e mineralocorticoides, mas acompanhados de produção excessiva de andrógenos adrenais. Apesar de, em geral, os níveis basais de cortisol serem normais, a resposta ao estresse pode ser insuficiente em alguns pacientes, o que reforça a necessidade de um plano terapêutico individualizado. Adicionalmente, o manejo da HCSRNC enfrenta desafios relacionados ao impacto potencial do tratamento com glicocorticoides em doses supranormais sobre a saúde óssea e metabólica, além dos efeitos adversos do excesso de andrógenos não tratado (ADRIAANSEN et al., 2022).

Dessa forma, a compreensão dos aspectos genéticos, clínicos e terapêuticos da HCSRNC é essencial para a elaboração de abordagens clínicas eficazes, particularmente em pediatria, endocrinologia e saúde reprodutiva, áreas que frequentemente lidam com essa condição (AZEVEDO et al., 2014).

BASES GENÉTICAS DA HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA-RENAL NA FORMA NÃO CLÁSSICA

A Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é um distúrbio genético autossômico recessivo causado principalmente por mutações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase, essencial para a síntese de cortisol. Esse gene está localizado na região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6, próximo ao pseudogene CYP21A1P, que frequentemente participa de recombinações genéticas, levando a deleções ou conversões gênicas. Essas alterações resultam em uma atividade residual enzimática variável, característica central da forma não clássica da HCSR (JHA; TURCU, 2021; ADRIAANSEN et al., 2022).

Pacientes com HCSRNC geralmente possuem uma combinação heterozigótica composta de mutações no CYP21A2, com um alelo contendo uma variante branda, como V281L, e outro apresentando uma mutação mais severa. Essa configuração permite a preservação de 20-60% da atividade enzimática, o que é suficiente para evitar sintomas graves de insuficiência adrenal, mas resulta em hiperandrogenismo devido ao desvio da produção de precursores esteroidais para a via dos andrógenos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

Além disso, existe uma correlação significativa entre o genótipo e o fenótipo, especialmente em casos extremos. Enquanto mutações como P30L e I172N estão associadas a apresentações mais leves, outras, como grandes deleções ou mutações de sentido trocado, podem ocasionar uma apresentação clínica mais grave, incluindo a forma virilizante simples da HCSR. A variabilidade clínica dentro das mutações intermediárias demonstra a complexidade dos mecanismos genéticos subjacentes (JHA; TURCU, 2021).

A genotipagem do CYP21A2 não apenas confirma o diagnóstico em casos duvidosos, mas também desempenha um papel importante no aconselhamento genético. Em casais onde um ou ambos os parceiros têm HCSRNC, o risco de transmissão de formas clássicas da doença pode ser estimado com maior precisão. Essa informação é essencial para orientar decisões reprodutivas e monitoramento pré-natal, especialmente em populações com alta prevalência de HCSR, como judeus asquenazes e hispânicos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

FISIOPATOLOGIA

A Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é causada por alterações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase. Essa enzima desempenha um papel essencial na produção de cortisol, ajudando a converter a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, um precursor direto do cortisol. Quando a atividade da 21-hidroxilase é parcialmente comprometida, como na HCSRNC, o corpo não consegue produzir cortisol de maneira eficiente. Para compensar, a hipófise libera mais hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), estimulando as glândulas suprarrenais (JHA; TURCU, 2021; ADRIAANSEN et al., 2022).

Como o caminho normal de produção de cortisol está “bloqueado”, os precursores acumulados (como a 17-OHP) são desviados para a produção de andrógenos, como androstenediona e testosterona. Esse excesso de andrógenos é o que causa os sintomas característicos da HCSRNC. Porém, diferentemente da forma clássica da doença, na HCSRNC a atividade residual da 21-hidroxilase ainda é suficiente para manter os níveis basais de cortisol e aldosterona próximos ao normal, o que evita crises graves de insuficiência adrenal (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da HCSRNC variam muito de pessoa para pessoa, dependendo do grau de atividade enzimática residual. Nas mulheres, o excesso de andrógenos pode levar a:

- **Acne e pele oleosa**, devido à estimulação excessiva das glândulas sebáceas;
- **Hirsutismo**, ou seja, crescimento de pelos em áreas típicas de padrão masculino, como rosto e tórax;
- **Irregularidades menstruais**, como ciclos longos (oligomenorreia) ou ausência de menstruação (amenorreia);
- **Infertilidade**, causada pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
- Nas crianças, os sinais mais comuns incluem:
- **Pubarca precoce**, ou seja, o aparecimento antecipado de pelos pubianos;
- **Aceleração da idade óssea**, que pode impactar o crescimento a longo prazo.

Nos homens, os sintomas costumam ser mais leves ou até ausentes, já que a produção testicular de andrógenos supera a adrenal, mascarando o efeito do excesso hormonal. Muitos homens só descobrem que possuem HCSRNC ao realizar testes genéticos para investigar a condição em familiares ou durante avaliações de infertilidade (JHA; TURCU, 2021).

Ao comparado com outras patologias, a HCSRNC muitas vezes é confundida com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), pois ambas compartilham sintomas como hirsutismo, acne e ciclos menstruais irregulares. No entanto, mulheres com HCSRNC geralmente apresentam menor frequência de irregularidades menstruais e maior predisposição genética documentada. Testes laboratoriais, como a dosagem de 17-OHP, são fundamentais para diferenciar essas condições (ADRIAANSEN et al., 2022; AZEVEDO et al., 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é realizado através da combinação de avaliação clínica e exames laboratoriais. O principal exame para triagem é a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em amostras coletadas pela manhã, no início da fase folicular, para mulheres. Em casos de valores limítrofes, é indicado o teste de estímulo com ACTH, no qual um aumento significativo de 17-OHP confirma o diagnóstico. Além disso, testes genéticos para identificação de mutações no gene **CYP21A2** podem ser realizados para confirmar o diagnóstico e ajudar no aconselhamento genético, especialmente em casos de sobreposição com outras condições, como a síndrome dos ovários policísticos (ADRIAANSEN et al., 2022; JHA; TURCU, 2021).

TRATAMENTO

O manejo da HCSRNC é individualizado e depende da gravidade dos sintomas. Em pacientes assintomáticos, o tratamento muitas vezes não é necessário. Em mulheres com hiperandrogenismo, contraceptivos orais combinados são a terapia de primeira linha, pois ajudam a regular os ciclos menstruais e reduzem os níveis de andrógenos. Quando o hirsutismo ou acne são severos, pode-se adicionar antiandrógenos, como a espironolactona. Glicocorticoides em doses baixas podem ser usados em casos específicos, como crianças com pubarca precoce ou mulheres com infertilidade, para suprimir os níveis de ACTH e reduzir a produção de andrógenos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da HCSRNC é geralmente favorável, especialmente quando os sintomas são bem manejados. A maioria dos pacientes mantém níveis normais de cortisol e aldosterona em condições basais, o que minimiza o risco de crises adrenais. Mulheres tratadas podem alcançar uma qualidade de vida semelhante à de indivíduos saudáveis, incluindo fertilidade preservada, quando manejadas adequadamente. Apesar disso, o acompanhamento regular é essencial para prevenir complicações de longo prazo, como efeitos adversos de medicamentos ou exacerbações de sintomas (ADRIAANSEN et al., 2022; AZEVEDO et al., 2014).

REFERENCIAS

ADRIAANSEN, B. P. H. et al. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, art. 1064024, 2022.

AZEVEDO, T. et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica – aspectos relevantes para a prática clínica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 9, n. 1, p. 59-64, 2014.

JHA, S.; TURCU, A. F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia: what do endocrinologists need to know? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 50, n. 1, p. 151-165, 2021.

PERGUNTAS

1- Quais são as principais mutações genéticas responsáveis pela Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?

- a) Mutação no gene CYP21A1P
- b) Mutações no gene CYP21A2, como V281L e P30L
- c) Deleções no gene CYP21A2 apenas
- d) Mutações no gene CYP21A2 e alterações no gene HLA

2- Qual é a importância da genotipagem do gene CYP21A2 no diagnóstico e aconselhamento genético da HCSRNC?

- a) Confirmar o diagnóstico em casos duvidosos e orientar sobre o risco de transmissão das formas clássicas
- b) Determinar o tipo exato de mutação presente no gene
- c) Evitar a formação de variantes genéticas graves
- d) Ajudar a prevenir a manifestação de sintomas de insuficiência adrenal

3- Descreva as manifestações clínicas da Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC), diferenciando os sintomas mais comuns em mulheres, crianças e homens. Como as variações na atividade enzimática residual influenciam a apresentação clínica da doença?

4- Explique os principais métodos diagnósticos para a Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC), destacando a importância da dosagem de 17-hidroxiprogesterona e do teste de estímulo com ACTH. Discuta como esses exames ajudam a diferenciar a HCSRNC de outras condições com sintomas semelhantes, como a síndrome dos ovários policísticos.

5- Qual é a abordagem terapêutica inicial para mulheres com hiperandrogenismo devido à Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?

- a) Uso de glicocorticoides em doses baixas
- b) Contraceptivos orais combinados
- c) Antiandrógenos como a espironolactona
- d) Observação sem tratamento

5- Qual é a abordagem terapêutica inicial para mulheres com hiperandrogenismo devido à Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?

- a) Uso de glicocorticoides em doses baixas
- b) Contraceptivos orais combinados
- c) Antiandrógenos como a espironolactona
- d) Observação sem tratamento