

UNICAMP

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE, FORMA CLÁSSICA: ANÁLISE DA RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM MENINAS ACOMPANHADAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

Clarissa Cerchi Angotti Ramos (aluna do 6º ano de Medicina) & Gil Guerra-Júnior (médico pediatra orientador MS5 RDIDP)



Unidade de Endocrinologia Pediátrica Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111 Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

- Hiperplasia Congênita das Adrenais (HCA)
- erro inato do metabolismo do cortisol
- defeito enzimático (90% = deficiência da 21-hidroxiase)
- hiperestímulo ACTH
- quadro clínico e laboratorial = déficit pós-bloqueio + acúmulo pós-bloqueio
- quadro clínico variável
- formas clássica (de início pré-natal) e não-clássica (de início pós-natal)
- doença autossômica recessiva
- tratamento: terapia de reposição com glicocorticóides

encontrado em relação ao fenótipo observado, avaliando-se apenas se as meninas eram VS ou PS.

- Também foi analisada a associação entre a gravidade da virilização genital, de acordo com a classificação de Prader e a perda de sal.
- A perda de sal foi classificada em:
  - 0 se ausente;
  - 1 somente com hiponatremia e hiperpotassemia, sem alteração clínica;
  - 2 com vômitos e/ou perda ponderal progressiva;
  - 3 com desidratação
  - 4 com choque.

Tabela 1: Dados das alterações moleculares observadas no gene CYP21A2 e da correlação genótipo e fenótipo de 42 casos com HAC-C21-OHD.

Caso	Alelo pai	Alelo mãe	Genótipo	Fenótipo
1	I172N	Deleção	VS	PS
2	Conversão	F306insT+Q318X+R356W	PS	PS
3	IVS2, A/C>G, -13	Conversão	PS	VS
4	Q318X	Q318X	PS	PS
5	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
6	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
7	Conversão	I172N	VS	VS
8	I172N	R356W	VS	VS
9	G56R	IVS2, A/C>G, -13	PS	VS
10	I172N	L108R	VS	VS
11	F306insT+Q318X+R356W	Conversão	PS	VS
12	I1172N+V281L	Conversão	VS	VS
13	Conversão	Conversão	PS	VS
14	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13+delta 8	PS	PS
15	IVS2AS, A-G, -2	IVS2AS, A-G, -2	PS	PS
16	R444X	IVS2AS, A-G, -2	PS	PS
17	IVS2AS, A-G, -2	I172N	VS	PS
18	I172N	IVS2, A/C>G, -13	VS	VS
19	IVS2AS, A-G, -2	IVS2AS, A-G, -2	PS	PS
20	IVS2, A/C>G, -13	Conversão+V281L	PS	PS
21	IVS2, A/C>G, -13	I172N	VS	VS
22	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
23	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
24	Q318X	R356W	PS	PS
25	Deleção	I172N	VS	VS
26	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
27	I172N	Q318X	VS	PS
28	F306insT+Q318X+R356W	Conversão	PS	PS
29	I172N	V281L+IVS2DS, G-A, +5	VS	PS
30	Deleção	IVS2, A/C>G, -13	PS	VS
31	R356W	IVS2AS, A-G, -2	PS	PS
32	Delta 8	R356W	PS	PS
33	I172N	IVS2, A/C>G, -13	VS	VS
34	Deleção	Conversão	PS	PS
35	I172N	L142P	VS	PS
36	IVS2, A/C>G, -13	Conversão	PS	PS
37	Q318X	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
38	IVS2, A/C>G, -13	IVS2, A/C>G, -13	PS	PS
39	IVS2, A/C>G, -13	conversão+V281L	PS	PS
40	IVS2, A/C>G, -13	Conversão	PS	PS
41	R356W	R356W	PS	PS
42	I172N	R356W	VS	VS

PS = forma perdedora de sal; VS = forma virilizante simples

Tabela 3: Associação entre valores séricos de sódio e o grau de virilização da genitália externa das 42 pacientes com HAC-C21-OHD.

Prader	sódio (mEq/L)		
	≥135	125 a 134	<124
3	5	6	4
4 ou 5	9	11	7

Tabela 5: Associação entre os valores séricos de sódio e o grau de gravidade da perda de sal entre as 28 pacientes com HAC-C21-OHD, forma PS.

Gravidade perda de sal	sódio (mEq/L)		
	1 ou 2	125 a 134	<124
3 ou 4	14	4	7
3 ou 4	3	7	7

Tabela 4: Associação entre valores séricos de potássio e o grau de virilização da genitália externa das 42 pacientes com HAC-C21-OHD.

Prader	potássio (mEq/L)		
	≤5,0	5,1 a 6,0	>6,1
3	5	3	7
4 ou 5	9	7	11

Tabela 2: Dados de grau de virilização da genitália externa feminina, gravidade da perda de sal, e valores séricos de sódio e potássio de 42 casos com HAC-C21-OHD.

Caso	Genitália Prader	Gravidade da perda de sal	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	3	1	130	5,3
2	3	1	125	7,4
3	4	0	140	4,0
4	4	3	120	7,1
5	3	1	130	5,9
6	3	1	133	6,5
7	4	0	141	3,9
8	4	0	139	3,8
9	3	0	138	4,0
10	3	0	141	4,5
11	5	0	139	3,8
12	4	0	137	3,9
13	4	0	138	4,1
14	4	3	125	7,0
15	3	3	113	7,4
16	3	3	122	6,8
17	4	2	129	5,7
18	3	0	141	4,2
19	4	4	122	6,7
20	5	1	124	6,4
21	3	0	137	3,7
22	5	2	129	5,9
23	4	2	130	5,9
24	3	1	124	6,8
25	4	0	140	4,1
26	3	4	116	7,3
27	3	2	128	6,2
28	4	3	108	6,6
29	4	1	125	8,5
30	3	0	139	3,8
31	4	2	130	6,4
32	4	3	125	6,8
33	4	0	140	3,8
34	4	1	128	5,5
35	4	3	125	5,9
36	5	2	121	6,3
37	5	1	127	5,8
38	5	2	123	6,8
39	4	2	123	6,7
40	3	1	127	5,5
41	4	1	128	5,4
42	4	0	139	4,1

Valores normais de: sódio (Na) = 135 a 145 mEq/L; potássio (K) = 3,5 a 5,0 mEq/L

Tabela 6: Associação entre os valores séricos de potássio e o grau de gravidade da perda de sal entre as 28 pacientes com HAC-C21-OHD, forma PS.

Gravidade perda de sal	potássio (mEq/L)		
	1 ou 2	5,1 a 6,0	>6,1
3 ou 4	9	9	9
3 ou 4	1	9	9

Tabela 7: Associação entre o grau de virilização da genitália externa e o grau de gravidade da perda de sal entre as 42 pacientes com HAC-C21-OHD.

Gravidade perda de sal	Prader		
	0	3	4 ou 5
1 ou 2	5	7	7
3 ou 4	6	6	6
3 ou 4	3	5	5

## Classificação de Prader

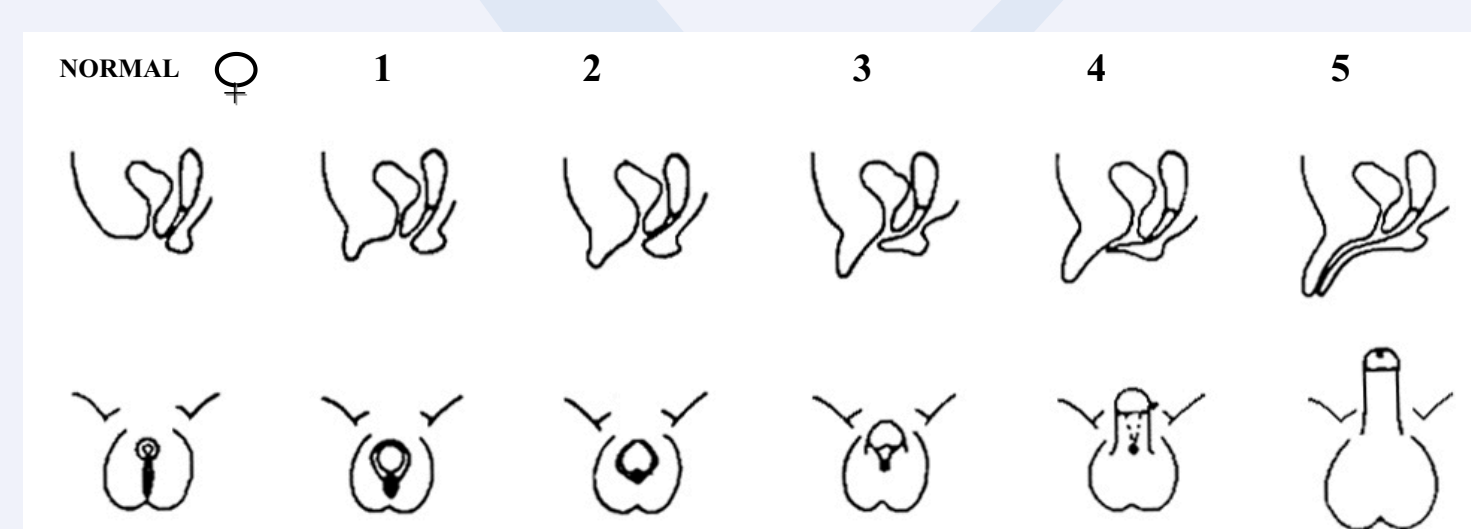


Figura 1: Classificação dos 5 graus de virilização da genitália externa feminina.

## OBJETIVO

Devido à grande variação do quadro clínico apresentado pelos indivíduos, o objetivo deste estudo será verificar se existe relação entre o genótipo observado e com a gravidade da virilização genital e/ou com a perda de sal em meninas afetadas com HCA-C21-OHD em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

## CASUÍSTICA

Meninas afetadas com alterações moleculares nos dois alelos do gene CYP21 e que no prontuário pode-se identificar o grau de ambigüidade genital, os sintomas iniciais de perda de sal e os valores iniciais de sódio e potássio séricos = 42 casos.

## MÉTODOS

- Trata-se de um estudo transversal com análise descritiva de casos.
- Variáveis:
  - forma clínica da doença (virilizante simples VS ou perdedoras de sal - PS) nas meninas afetadas,
  - as alterações moleculares encontradas nos dois alelos do gene CYP21 que confirmam a forma clássica de HAC-C21-OHD,
  - o grau de alteração genital conforme a classificação de Prader (1954)
  - a idade de início do uso do mineralocorticóide e o motivo,
  - os valores iniciais de sódio e potássio séricos.
- Verificou-se a associação do genótipo

## RESULTADOS

Foram analisados 42 casos, sendo 14 com genótipo VS e 28 PS. Observou-se correlação genótipo com o fenótipo em 32 casos (76%). Em 10 casos, 5 VS e 5 PS o genótipo foi discordante do fenótipo (Tabela 1). Portanto, o fenótipo VS foi observado em 14 e o PS em 28 casos.

A Tabela 2 apresenta os dados de virilização da genitália externa (Prader, 1954), a gravidade da perda de sal e os valores séricos iniciais (antes de iniciado o tratamento) de sódio e potássio. Em relação ao fenótipo, foram observados 15 casos de Prader 3 (5 VS e 10 PS), 21 Prader 4 (8 VS e 13 PS) e 6 Prader 5 (1 VS e 5 PS). Entre os 28 PS, a gravidade da perda de sal foi em 11 casos grau 1, 7 grau 2, 7 grau 3 e 3 grau 4. Entre os VS, o sódio variou de 137 a 141 mEq/L (139 + 1,4 mEq/L) e o potássio de 3,7 a 4,5 mEq/L (4,0 + 0,2 mEq/L). Entre os PS, o sódio variou de 108 a 133 mEq/L (125 + 5,5 mEq/L) e o potássio de 5,3 a 8,5 mEq/L (6,5 + 0,7 mEq/L).

Não foi observada associação entre o grau de virilização da genitália externa e os valores séricos de sódio ( $\chi^2(2) = 0,00$ ;  $p = 0,99$ ) (Tabela 3).

Não foi observada associação entre o grau de virilização da genitália externa e os valores séricos de potássio ( $\chi^2(2) = 0,22$ ;  $p = 0,89$ ) (Tabela 4).

Entre os PS, foi observada associação entre o grau de gravidade da perda de sal e os valores séricos de sódio (Fisher = 0,022) (Tabela 5).

Entre os PS, foi observada associação entre o grau de gravidade da perda de sal e os valores séricos de potássio (Fisher = 0,048) (Tabela 6).

Não foi observada associação entre o grau de gravidade da perda de sal e o grau de virilização da genitália externa ( $\chi^2(2) = 0,22$ ;  $p = 0,89$ ) (Tabela 7).

## CONCLUSÕES

Portanto, pode-se concluir que a relação genótipo e fenótipo neste grupo de meninas com HAC-C21-OHD foi alta (76%) e, na forma PS, foi observada associação entre a gravidade da perda de sal e os valores séricos iniciais de sódio e potássio, mostrando que estas duas dosagens laboratoriais séricas simples são importantes na avaliação inicial dos casos de HAC-C21-OHD.

