

Importância do estudo genético para o tratamento pré-natal - Papel do endocrinologista -

Anabela Giestas¹

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) é uma doença autossómica recessiva decorrente da alteração de enzimas que participam da síntese do cortisol. As manifestações podem ser causadas pela deficiência do cortisol e, em alguns casos, aldosterona e pela acumulação de precursores. A hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) por deficiência da 21-hidroxilase (21-OH) é o mais frequente dos defeitos enzimáticos adrenais, ocorrendo em 95% dos casos de HSRC⁽¹⁾. A enzima 21OH participa na síntese dos glicocorticoides e dos mineralocorticóides, e a redução da actividade desta enzima resulta na diminuição da síntese de cortisol e consequente estimulação crónica do córtex adrenal pelo ACTH com hiperplasia adrenal e excesso de produção dos precursores (17OH-progesterona) que são desviados para a biossíntese de andrógenos.

Tradicionalmente é classificada em duas formas clínicas: clássica, que inclui os subgrupos perdedora de sal e virilizante simples, e não clássica. A forma virilizante simples caracteriza-se por graus variados de virilização pré-natal da genitália externa no sexo feminino e virilização pós-natal em ambos os sexos, com aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce e avanço da idade óssea com prejuízo na estatura final. A forma perdedora de sal, além da hiperprodução androgénica, apresenta deficiência mais severa na produção de aldosterona levando à desidratação e choque. A forma não-clássica não apresenta virilização pré-natal e os sintomas iniciam-se durante a infância ou adolescência, resultando em pubarca precoce, amenorreia primária ou secundária, hirsutismo, acne e infertilidade. A forma não clássica pode ser assintomática com o mesmo perfil hormonal da forma sintomática, porém sem manifestações clínicas⁽²⁾.

Os fenótipos descritos correlacionam-se com a actividade enzimática da 21OH (gene *CYP21*)⁽³⁾. Os indivíduos afectados apresentam geralmente mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e uma minoria são homozigotos para uma mutação. A forma clínica no heterozigoto composto é conferida pelo alelo com maior actividade enzimática. Assim, indivíduos com o genótipo severo/severo apresentam, principalmente, a forma perdedora de sal, com os genótipos severo/moderado e moderado/moderado apresentam, principalmente, a forma virilizante simples e os com os genótipos severo/leve, moderado/leve e leve/leve apresentam, principalmente, a forma não clássica.

A principal complicação da HSRC-21OH é a virilização in útero da genitália externa de fetos femininos afectados. O diagnóstico pré-natal tem sido utilizado em gestações de risco, ou seja, nos casais que geraram uma criança com a forma clássica e que são heterozigotos para a mutação da forma clássica, com o objetivo de instituir a terapêutica a fim de suprimir a adrenal fetal e evitar a virilização da genitália externa em fetos femininos afectados⁽⁴⁾.

Nos doentes com HSRC e que pretendem gravidez, o risco de ter criança com forma clássica depende do seu genótipo e da probabilidade do cônjuge ser portador, sendo importante o estudo genético para planificação da gravidez. Todos os adultos com HSRC, incluindo as formas não-clássicas, e respectivos parceiros devem ser encaminhados a uma consulta de aconselhamento genético, porque estima-se que 1.6% da população geral é portadora da mutação clássica e 2/3 das formas não-clássicas podem ser portadoras de mutação severa.

Se ambos forem portadores de mutação clássica, o casal deve ser informado sobre a possibilidade de tratamento pré-natal com dexametasona e os seus potenciais riscos.

A dexametasona está indicada apenas no tratamento pré-natal porque não é inactivada pela placenta (11 β -HSD2), e tem uma semi-vida longa que permite uma maior supressão da ACTH⁽⁵⁾.

Como a diferenciação da genitália pode iniciar-se antes da 6ª a 7ª semana de gestação, o tratamento deve ser iniciado assim que se confirmar a gestação, com dexametasona na dose de 20 μ g/Kg/dia, dividida em três tomas diárias. O diagnóstico pré-natal é realizado a partir da 10ª a 12ª semana de gestação através da biópsia de vilosidades coriônicas para análise da determinação do sexo e estudo dos genes *CYP21*. A vantagem desta técnica é a sua precocidade, o que permite interromper precocemente a exposição da mãe à dexametasona em caso do feto não afectado. Alternativamente, o diagnóstico pré-natal pode ser realizado através da determinação da 17OH-progesterona ou da tipagem do HLA a partir da 15ª semana de gestação por amniocentese⁽⁶⁾. Recentemente, a determinação do cromossoma Y no sangue materno pelas 6-7 semanas permitiu a suspensão mais precoce da terapêutica com dexametasona nos fetos do sexo masculino⁽⁷⁾.

Em caso de sexo masculino não há risco de problemas na genitália e a terapia deve ser suspensa. Em caso de sexo feminino prossegue-se o tratamento e o estudo para determinação no feto das mutações, e se apresentar mutações com forma

¹ Serviço de Endocrinologia, CH Porto

clássica deve-se continuar a terapêutica até o nascimento, caso contrário o tratamento é interrompido.

O tratamento pré-natal é eficaz, ao evitar a virilização de fetos femininos tratados pré-natalmente, em 80% dos casos. As causas de falha da terapêutica pré-natal devem-se ao início tardio da terapia, dose inadequada de dexametasona ou não adesão ao tratamento⁽⁸⁾.

Em geral a terapia é bem tolerada pelas grávidas, estando descritas complicações em cerca de 10% dos casos, incluindo aumento de peso, estrias violáceas, hirsutismo, hiperglicemia, hipertensão e fácies cushingóide. A maioria dos efeitos colaterais desaparece com a interrupção da terapia⁽⁹⁾.

Relativamente à segurança fetal, existem casos descritos de fenda no palato e lábio leporino quando administrada dexametasona em altas doses em estudos animais⁽¹⁰⁾ e também em humanos⁽¹¹⁾. Outros efeitos estão menos bem esclarecidos.

A terapêutica pré-natal ainda é controversa e desconhece-se o impacto físico e psicológico a longo-prazo do tratamento pré-natal durante a infância e puberdade, na estatura final e perfil psicológico ou cognitivo das crianças submetidas ao tratamento. Além disso, mesmo nos casais em risco, somente um entre oito fetos do sexo feminino será afectado, o que implica que sete gestações serão submetidas desnecessariamente ao tratamento com dexametasona, antes que seja determinado o sexo e o genótipo. Por outro lado, a terapia é importante porque permite a ocorrência de uma genitália externa normal evitando ou diminuindo o trauma cirúrgico. O consenso publicado em 2010 pela Endocrine Society sugere que este tratamento seja encarado como experimental e realizado em centros com grande número de doentes para avaliar a longo-prazo os efeitos da terapêutica⁽¹²⁾.

Nascer e Crescer 2012; 21(3): 180-181

BIBLIOGRAFIA

1. New MI, Dupont B, Grumbach K, Levine LS. Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. In Stambury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL; Brown MS. editors. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill, New York, 1982;973-1000.
2. Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987;11:1-17.
3. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-595.
4. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1992;9:284-289.
5. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 B-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997;18:135-156.
6. Bachega T, et al. Tratamento da Hiperplasia Supra-Renal Congénita por Deficiência da 21-Hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:64-72.
7. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003;101:1135-1136.
8. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004;10:469-485.
9. Pang S, Pollack MS, Marshall RN, Immken L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *New Engl J Med* 1990;322:111-115.
10. Rowland JM, Hendrickx AG. Corticosteroid teratogenicity. *Adv Vet Sci Comp Med* 1983;27:99-128.
11. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case control study. *Teratology* 1998;58:2-5.
12. Phyllis W, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133-4160.