

José Antonio M. Marcondes

RESUMO

O hirsutismo é um dos sinais das síndromes hiperandrogênicas. Uma abordagem prática consiste em dividir as síndromes hiperandrogênicas em virilizantes e não virilizantes, de acordo com a presença ou ausência de sinais de virilização. Um caso de uma paciente com hirsutismo e com uma concentração basal e após estímulo com ACTH(1-24) elevada de 17-OHP é discutido. A ausência de sinais de virilização e a história clínica tornavam pouco prováveis etiologias como neoplasias virilizantes e a hiperterecose de ovário. Dentre as causas das síndromes não virilizantes, a presença de distúrbio menstrual e hiperandrogenemia descartou o hirsutismo idiopático. De acordo com o Consenso de Rotterdam, considerou-se o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos, procedendo-se à exclusão da forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. A concentração de 17-OHP após estímulo foi de 14 ng/dL, sendo que, na dependência do limite de corte considerado, seria compatível com esta doença. Embora a região promotora do gene não tenha sido estudada, do ponto de vistas prático pode-se considerar que este diagnóstico tenha sido excluído, uma vez que mutações nessa região são raras. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1108-1116**)

Reunião Clínica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP, Fevereiro de 2006, São Paulo, SP.

Descritores: Hirsutismo; Síndrome dos ovários policísticos; Forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita

ABSTRACT

Hirsutism: Differential Diagnosis.

Hirsutism is one of the manifestations of the hyperandrogenic syndromes. A practical approach consists of dividing the hyperandrogenic syndromes into virilizing and non-virilizing, in accordance to the presence or absence of virilization symptoms. A case of a patient with hirsutism and a high basal and post-ACTH stimulation concentration of 17-OHP is presented. The absence of virilization and of clinical history discarded as etiology the virilizing neoplasias and hiperthecose of the ovary. Among the causes of non-virilizing syndromes, the presence of the menstrual disturbance and hiperandrogenemia discarded idiopathic hirsutism. In accordance to the Consensus of Rotterdam, the diagnosis of polycystic ovary syndrome was considered. For to exclude the non classic form of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, the patient was submitted to a short ACTH-(1-24) stimulation test. The 17-OHP concentrations after stimuli were 14 ng/dL, being that, in the dependence of the limit of considered cut-off, it would be compatible with this illness. Although the promoter region had not been studied, we can consider that this diagnosis was excluded through the sequencing of CYP21A2 gene, since mutation on the promoter region is a rare event. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1108-1116**)

*Recebido em 23/05/06
Aceito em 04/08/06*

Keywords: Hirsutism; Polycystic ovary syndrome; Non-classic congenital adrenal hyperplasia

NESTA REUNIÃO APRESENTAMOS caso de paciente com hirsutismo sem virilização que apresentava, no teste de estímulo com ACTH(1-24), resposta da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sugestiva do diagnóstico de forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase. Esse diagnóstico foi excluído pelo estudo molecular do gene da enzima 21-hidroxilase. Serão discutidas, brevemente, as diversas causas de síndromes hiperandrogênicas, enfatizando-se o diagnóstico diferencial entre a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a forma não clássica da deficiência de 21-hidroxilase (FNC-21).

RELATO DO CASO

Paciente com 23 anos de idade, sexo feminino, branca, com queixa de hirsutismo progressivo desde a menarca. Referia menarca aos 12 anos de idade, evoluindo com ciclos menstruais oligoespanioamenorréicos desde então. Negava vida sexual ativa, acne, queda de cabelo, alteração da tonalidade de voz, alteração de massa muscular e galactorrêia. Negava quadro semelhante na família e uso de qualquer tipo de medicação no último ano.

Ao exame físico, apresentava índice de massa corporal de 26,1 kg/m² e pressão arterial de 125/75 mmHg. Grau de hirsutismo de 17, de acordo com Ferriman e Gallwey (1). Cabelos de implantação normal, sem acne ou acantose nigricans, mamas Tanner V, com parênquima preservado e sem galactorrêia, pelos pubianos Tanner V, clitóris de tamanho normal e massa muscular de distribuição compatível com o sexo.

A avaliação hormonal demonstrou progesterona= 0,6 ng/mL (normal< 1,0 ng/mL), LH= 8,7 UI/L (normal< 10 UI/L), FSH= 7,9 UI/L (normal< 12 UI/L), prolactina= 12,1 ng/mL (normal< 15 ng/mL), 17-OHP= 4,1 ng/mL (normal< 1,0 ng/mL) e testosterona total= 116 ng/dL (normal< 85 ng/mL). Submetida a teste de estímulo com ACTH(1-24) (250 µg EV, em bolus, com coleta de sangue imediatamente antes e 60 minutos após a administração da droga), que demonstrou valores basais e após estímulo, de cortisol e 17-OH, de 12,4 µg/dL e 3,9 ng/mL e de 27,1 µg/dL e 14 ng/mL, respectivamente. A avaliação metabólica revelou glicemia jejum= 98 mg/dL, glicemia após sobrecarga oral de glicose (75 grs)= 129 mg/dL, colesterol total= 134 mg/dl, LDL-C= 102 mg/dl, HDL-C= 51 mg/dl e triglicérides= 112 mg/dl. A ultrassonografia pélvica por via abdominal demonstrou útero de forma e contornos normais, com 53 cc e com miométrio centrado

e homogêneo, e ovários de dimensões aumentadas (ovário direito com 12,1 cc e ovário esquerdo com 11,8 cc), com cistos de disposição periférica.

DISCUSSÃO

O hirsutismo, definido pela presença de pêlo do tipo terminal no corpo da mulher em áreas andrógeno-dependente, é uma das principais manifestações das síndromes hiperandrogênicas. É sinal freqüente, estando presente em aproximadamente 10% das mulheres (2).

As síndromes hiperandrogênicas englobam doenças que se manifestam através de um aumento da atividade biológica dos andrógenos. Na mulher adulta, estas manifestações incluem hirsutismo, acne, alopecia tipo androgênica, disfunção menstrual, infertilidade, abortamento precoce e sinais de virilização (amenorréia, atrofia do parênquima mamário, alteração da tonalidade da voz, redistribuição de massa muscular e clitoromegalia). É importante salientar que nem sempre existe correlação entre a concentração dos andrógenos circulantes e as manifestações clínicas. Assim, paciente com hirsutismo pode apresentar concentração normal de andrógenos e vice-versa. Entretanto, foi demonstrada relação entre as manifestações clínicas e a taxa de produção de testosterona, ou seja, a quantidade de testosterona produzida em 24 horas pelo organismo (3). Sinais de virilização estão presentes quando há aumento acentuado na taxa de produção de testosterona que, em geral, mas não obrigatoriamente, é acompanhada de elevação correspondente nas concentrações séricas do hormônio, sendo uma característica das neoplasias funcionantes do ovário e adrenal e da hipertecose de ovário, podendo ocorrer também na forma clássica de hiperplasia adrenal congênita.

Uma classificação clínica prática, baseada na presença ou ausência de sinais de virilização, das síndromes hiperandrogênicas na mulher adulta é aquela que as subdivide em 2 grupos: 1) síndromes virilizantes e 2) síndromes não virilizantes (figura 1).

As síndromes virilizantes se caracterizam, do ponto de vista fisiopatológico, por uma taxa de produção elevada de testosterona e, clinicamente, pela presença dos sinais de virilização. Compreende, na maioria das vezes, doenças neoplásicas (tumores adrenais e ovarianos) e funcionais (hipertecose de ovário ou hiperplasia do estroma cortical). Laboratorialmente, 80% das pacientes apresentam concentração sérica de testosterona total elevada, maior que 200 ng/dL, quando dosada por radioimunoensaio (4).

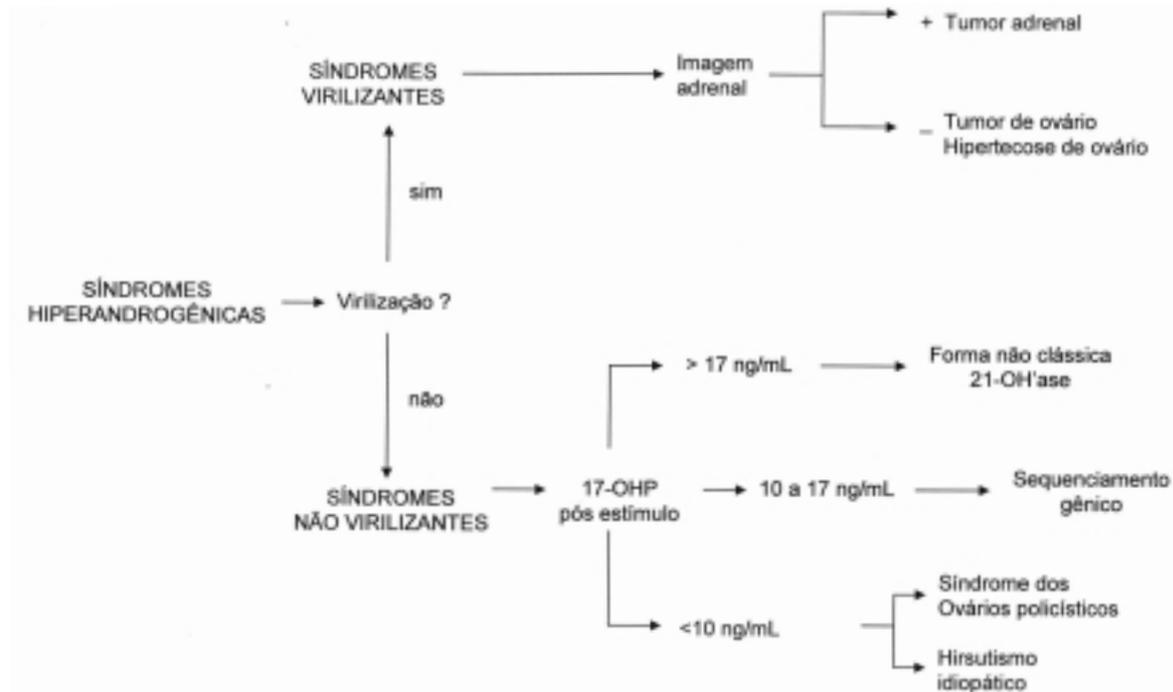


Figura 1. Fluxograma para investigação das síndromes hiperandrogênicas em mulheres adultas (21-OH'ase: 21-hidroxilase; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona).

Embora o laboratório possa corroborar o diagnóstico de uma síndrome virilizante, este é eminentemente clínico. Na ausência de sinais de virilização, como no caso desta paciente, esse diagnóstico está descartado.

As síndromes hiperandrogênicas não virilizantes se caracterizam por apresentar taxa de produção de testosterona pouco elevada, ausência de sinais de virilização, e por uma concentração de testosterona normal ou pouco elevada, infreqüentemente maior que 200 ng/dL (5), como no caso desta paciente. Engloba, em geral, distúrbios de etiologia funcional não neoplásica, representadas pela FNC-21, pelo hirsutismo idiopático e pela SOP.

Embora não exista consenso sobre os critérios diagnósticos de hirsutismo idiopático, esta doença pode ser conceituada como hirsutismo associado a ciclos menstruais regulares e ovulatórios, normoandrogenemia, ovários normais ao ultrassom e exclusão de outras causas de hirsutismo (6). Na paciente em discussão, a presença de distúrbio menstrual e concentração elevada de testosterona descartam este diagnóstico. Sendo assim, nesta paciente devem ser consideradas prioritariamente como possibilidades diagnósticas a FNC-21 e a SOP.

A SOP foi descrita, inicialmente, por Stein e Leventhal, em 1935 (7), os quais observaram associação entre amenorréia, hirsutismo, obesidade e ovários de aspecto policístico. Estes eram aumentados de volume

bilateralmente, com cápsulas espessadas e esbranquiçadas, múltiplos cistos, de localização preferencial em região subcapsular, e estroma denso e hipertrófico. Posteriormente, a heterogeneidade dos achados histológicos e das características clínicas levou à adoção do termo síndrome dos ovários policísticos. Com a introdução de novas técnicas de investigação, o que antes era um diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e anatômicos, passou a incorporar critérios bioquímicos e ultrassonográficos. Se por um lado esses avanços ampliaram o campo de pesquisa, possibilitando novas descobertas, por outro lado dificultaram a obtenção de um consenso sobre um critério diagnóstico para a síndrome.

Um conceito clínico e prático foi elaborado em 1990 pelo *National Institutes of Health Consensus Conference* (8). Considerando-se que a SOP é decorrente de anovulação e hiperandrogenismo, foi proposto que fosse definida pela presença de anovulação crônica (disfunção menstrual) e evidências de excesso androgênico, clínica (hiperandrogenismo) ou laboratorial (hiperandrogenemia), devendo ser descartadas a presença de tumores virilizantes, forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia. A presença de resistência à insulina não foi considerada como critério para o diagnóstico.

Em 2003, esses critérios foram revistos em um simpósio realizado em Rotterdam, patrocinado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* e pela *American Society of Reproductive Medicine* (9). Considerou-se a SOP como uma disfunção ovariana, cujas principais manifestações são decorrentes de atresia folicular e produção aumentada de andrógenos com conseqüente anovulação e hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo, respectivamente. Como ela pode se manifestar por fenótipo mais amplo do que o contemplado pelos critérios estabelecidos anteriormente, foi sugerido que a presença de dois dos três critérios abaixo, com exclusão de outras etiologias, como iatrogênica, forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, tumores virilizantes, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e disfunção tireoidiana, seriam suficientes para o diagnóstico da síndrome: 1) Oligo e/ou anovulação, 2) evidências clínicas ou laboratoriais de aumento de andrógenos, 3) presença de ovários policísticos na ultrassonografia. Outras anormalidades, descritas na síndrome, entre as quais alteração da relação LH/FSH (10), resistência à insulina (11) e disfunção do citocromo P450c17, caracterizada por resposta aumenta da 17-OHP ao estímulo agudo com análogos do GnRH (12), não foram consideradas como necessárias para o diagnóstico.

A paciente apresentada preenche os três primeiros critérios propostos para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, devendo apenas serem excluídas outras doenças, eventualmente associadas a hirsutismo. Com relação à investigação dessas doenças não havia nenhuma sugestão clínica da presença da maioria delas e, portanto, considerando a relação custo/benefício, foi feito apenas o rastreamento laboratorial para FNC-21.

A hiperplasia adrenal congênita compreende um grupo de doenças hereditárias com herança autossômica recessiva, decorrente de mutações em genes codificadores de proteínas envolvidas na síntese do cortisol (13), sendo a forma mais freqüente a deficiência da 21-hidroxilase. As manifestações clínicas são dependentes do sexo e idade do paciente, da atividade biológica dos hormônios envolvidos e do grau de deficiência enzimática, com repercussão sobre a diferenciação da genitália externa e/ou do desenvolvimento das características sexuais secundárias, podendo resultar em virilização ou feminização, perda ou não de sal, ou em doenças hipertensivas. São classificadas em forma clássica e em forma não clássica. A forma não clássica, ou de início tardio, se refere à variante da hiperplasia adrenal congênita que não

apresenta virilização pré-natal, e o início do quadro pode ocorrer na infância, adolescência ou na idade adulta. Na infância, o quadro clínico pode se caracterizar por pubarca precoce, presença ou não de clitoromegalia discreta e avanço da maturação óssea. Na adolescência ou na vida adulta, o quadro pode caracterizar-se por disfunção menstrual, hirsutismo, acne, queda de cabelo com alopecia tipo androgênica, abortamento precoce e infertilidade.

A incidência FNC-21 é variável de acordo com a população estudada, ocorrendo em 0,1% da população geral, 1 a 2% de hispânicos e iugoslavos e 3 a 4% de judeus Ashkenazi (14-16), constituindo-se na doença autossômica recessiva mais freqüente na população. No Brasil, considerando a população de pacientes com hirsutismo, a incidência variou de 7,4%, utilizando-se como critério a resposta da 17-OHP ao estímulo cm ACTH(1-24) (17), a 1,4%, quando se utilizaram critérios moleculares (18).

Com relação à apresentação da FNC-21 em nosso meio, aproximadamente 50% das pacientes apresentam distúrbio menstrual, com quadro clínico e laboratorial semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos, enquanto as demais apresentam ciclos menstruais regulares e ovulatórios, quadro este indistinguível do encontrado no hirsutismo idiopático (19).

A característica bioquímica marcante da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase é aumento da concentração da 17-OHP, principal substrato desta enzima. Na forma clássica, a concentração basal usualmente excede a 50 ng/mL, enquanto que na forma não clássica, a elevação na concentração da 17-OHP, basal ou após estímulo, é menos intensa, podendo resultar em um perfil hormonal basal indistinguível do encontrado em outras formas de síndromes hiperandrogênicas não virilizantes. Nesta paciente, observou-se em 2 ocasiões distintas concentrações basais de 17-OHP elevadas, de 3,9 ng/mL e 4,1 ng/ml. Nas síndromes hiperandrogênicas, esta situação pode ser encontrada tanto na SOP quanto na FNC-21. De fato, uma concentração elevada de 17-OHP pode ser a anormalidade laboratorial mais freqüente observada na SOP (18,20), compatível com produção ovariana significativa deste esteróide (21).

Uma questão importante na investigação do hirsutismo é se existe uma relação custo/benefício favorável em se determinar a concentração basal de 17-OHP para o rastreamento da FNC-21. O único estudo que avaliou esse parâmetro, em pacientes com genótipo compatível, foi realizado por Azziz e cols., os quais analisaram um *pool* de três amostras coletadas a

intervalos de 15 minutos, independentemente da fase do ciclo menstrual (22). A análise do fator preditivo, sensibilidade e especificidade permitiram aos autores sugerirem que concentração basal de 17-OHP < 2 ng/mL exclui o diagnóstico, enquanto que concentração > 5 ng/mL o confirma. Valores intermediários entre 2 e 5 ng/mL necessitam do teste de estímulo com ACTH(1-24) para elucidação do diagnóstico. Entretanto, a incidência de falso-negativos e positivos foi de 10%. Aproximadamente 10% das pacientes apresentam uma concentração de 17-OHP em condições basais normais (19). Portanto, a concentração de 17-OHP após estímulo com ACTH(1-24) permite melhor discriminação entre portadores e não portadores da FNC-21.

O teste é realizado administrando-se, por via endovenosa, em bolus, 250 µg de ACTH(1-24) com coleta de sangue 60 minutos depois, para dosagens de cortisol e 17-OHP. Este protocolo simplificado, como também anteriormente proposto por Spritzer (23), sem coleta de sangue para dosagens basais e com apenas 1 coleta após estímulo, reduz significativamente o custo da avaliação. A concentração do cortisol após estímulo é importante parâmetro para se avaliar a efetividade do estímulo, enquanto que concentrações de 17-OHP maiores que 10 ng/mL indicam, segundo vários autores, o diagnóstico da FNC-21 (24-30). Este limite de corte originou-se de um normograma publicado por New e cols. (31) e corresponde à média +2 desvios-padrão da concentração de 17-OHP após estímulo com ACTH(1-24) em heterozigotos obrigatórios para a FNC-21.

Nesta paciente, observou-se incremento significativo do cortisol após estímulo e concentração de 17-OHP de 14 ng/mL compatível com o diagnóstico da FNC-21, se considerarmos como limite de corte o valor de 10 ng/mL. Entretanto, com o advento do emprego de técnicas de seqüenciamento gênico na avaliação de pacientes suspeitas de serem portadoras de FNC-21, observou-se que a adoção deste valor superestima este diagnóstico. A experiência do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de São Paulo com relação ao valor de limite de corte foi relatada por Bachega e cols. (32). Observou-se que em nenhuma paciente com FNC-21, cujo pico de 17-OHP após estímulo tenha sido menor que 17 ng/mL, foi possível a confirmação do diagnóstico pelo seqüenciamento do gene CYP21A2, o que se levou a propor que pacientes que apresentassem concentração de 17-OHP após estímulo entre 10 e 17 ng/mL fossem submetidas a estudo molecular para definição do diagnóstico (33). Considerando-se o valor obtido nesta paciente, foi solicitado o seqüenciamento do gene da 21-hidroxilase.

As mutações responsáveis pela hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase podem ser grandes rearranjos (deleções de parte do gene CYP21A2 e grandes conversões gênicas) e mutações de ponto. Os grandes rearranjos podem ser pesquisados por meio da técnica de *Southern blotting*, seguida de hibridização com sonda específica, enquanto mutações de ponto podem ser identificadas por meio de técnicas de rastreamento como hibridização oligo-específica ou reação de polimerização em cadeia alelo-específica. Neste caso, o seqüenciamento de todo o gene demonstrou a presença da mutação V281L em heterozigose, incompatível, portanto, com o diagnóstico de FNC-21, uma vez que a herança desta doença é autossômica recessiva. A paciente recebeu, então, o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos. De fato, esta é a principal etiologia do hirsutismo em nosso Serviço, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos (18).

Heterozigotos para mutações do gene CYP21A2, como no caso desta paciente, são detectados com uma freqüência elevada na população geral (1/50). Bachega e cols. estudaram 59 heterozigotos obrigatórios (29 homens e 30 mulheres), pais de pacientes com as diferentes formas clínicas de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (34). Todos foram analisados para as mutações identificadas no caso index, tendo-se identificado mutação em apenas 1 alelo. Grandes rearranjos foram identificados em 11,9%. As mutações de ponto mais freqüentemente encontradas foram V281L (32,2%), I2 *splice* (18,6%), Q318X (11,9%), I172N (10,1%), R356W e G424S (5,1% cada), Ins T (3,4%), Del 8nt, P30L, Cluster e P453S (1,7% cada). A resposta do cortisol ao estímulo com ACTH-(1-24) foi normal em todos os indivíduos, como ocorreu nesta paciente em discussão. Concentração de 17-OHP após estímulo > 4,6 ng/mL foi encontrada em 39% dos indivíduos, sendo que em 2 observou-se concentração de 17-OHP após estímulo > 10 ng/mL (11 e 15 ng/mL, respectivamente). Nestes, todo o gene CYP21A2 foi seqüenciado, não se identificando outras mutações. O teste de estímulo com ACTH(1-24) discriminou apenas 39% dos heterozigotos, enquanto que o estudo molecular do gene CYP21A2 identificou 100% dos alelos. A freqüência de resposta de 17-OHP maior que o normal, em outras populações, variou de 28 a 89% (35,36).

Considerando-se, portanto, como limite de corte o valor de 17-OHP > 17 ng/mL, como proposto por Bachega e cols. como critério diagnóstico para a FNC-21, e não o valor de 10 ng/mL, o estudo molecular foi compatível com o diagnóstico hormonal, exceto na rara circunstância de mutações na região

promotora do gene, permitindo excluir a FNC-21 e restando, como diagnóstico, a SOP sem complicações metabólicas, uma vez que a tolerância à glicose e o perfil lipídico eram normais.

DISCUSSÃO ABERTA

Dra. Tânia Bachega (médica assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP)

No caso apresentado, não foi estudada a região promotora do gene CYP21A2. Nossa experiência, obtida em tese em andamento, é de que mutações nessa região poderiam explicar apenas uma minoria de casos de pacientes com hiper-resposta da 17-OHP ao estímulo compatível com a forma não clássica. Em 18 pacientes com critério hormonal de FNC-21 e genótipo não definido, apenas 2 apresentaram mutações na região promotora. O significado dessas mutações é incerto, uma vez que ainda não dispomos de estudo funcional da enzima codificada.

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Qual foi a concentração de 17-OHP após estímulo nessas pacientes?

Dra. Tânia Bachega

Em uma paciente, foi de 31 ng/mL e em outra, de 15 ng/mL.

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Os valores são compatíveis com a nossa proposta de que pacientes que apresentem uma concentração de 17-OHP após estímulo entre 10 e 17 ng/mL devam ser submetidos a análise molecular do gene codificador da 21-hidroxilase, incluindo a pesquisa de mutações em região promotora do gene.

Dr. Marcelo Cidade Batista (médico assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP)

A dificuldade de se estabelecer o ponto de corte poderia ser decorrente, em parte, do próprio método, que para a 17-OHP apresenta um coeficiente de variação da ordem de 20%.

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Sem dúvida essa é uma questão que deve ser analisada, principalmente considerando-se que não há estudos na literatura sobre a reprodutibilidade da resposta da 17-OHP ao estímulo agudo em pacientes com hirsutismo.

Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein (professor livre-docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP)

Esse coeficiente de variação não acaba invalidando o critério de rastreamento da forma não clássica por deficiência da 21-hidroxilase, ou seja, pacientes com uma concentração de 17-OHP basal < 2 ng/mL não deveriam também ser submetidas a teste de estímulo com (A CTH)1-24?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

A conduta que adoto no ambulatório de hirsutismo é a de submeter todas as pacientes a teste de estímulo com ACTH(1-24). Utilizando-se o protocolo simplificado, bastam 2 dosagens, de cortisol e 17-OHP, para que o teste possa ser realizado. É preciso lembrar que o critério proposto por Azziz e cols. para rastreamento da forma não clássica por deficiência da 21-hidroxilase obedece a uma relação custo/benefício, com uma incidência de falso-positivos ou negativos da ordem de 10%, ou seja, 10% das pacientes apresentam uma concentração de 17-OHP basal menor que o limite de corte proposto (2 ng/mL) (10). Considerando que esta é uma doença que tem um padrão de herança autossômico recessivo, com uma prevalência de heterozigotos significativa na população, deve-se ressaltar a importância desse diagnóstico, principalmente no que se refere a aconselhamento genético.

Prof. Dr. Walter Bloise (professor livre-docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP)

Não sendo esta paciente portadora de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, o que poderia explicar essa hiper-resposta da 17-OHP?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

A prevalência de heterozigotos para a forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita na população é relativamente alta, da ordem de 5 a 7% (35,37,38). Aproximadamente 50% dos heterozigotos apresentam uma resposta normal da 17-OHP ao estímulo, enquanto que os restantes 50% apresentam uma resposta maior que aquela observada em indivíduos normais. Embora New e cols. tenham observado um limite de corte de 10 ng/mL para a 17-OHP estimulada em heterozigotos obrigatórios, correspondente à média +2 desvios-padrão, o valor máximo observado neste grupo de indivíduos foi de 9,6 ng/mL (31). Dados semelhantes foram obtidos por Bachega e cols. em heterozigotos obrigatórios (34). Nessa casuística, dois indivíduos apresentaram uma concentração de 17-

OHP após estímulo > 10 ng/mL, de 11 ng/mL e 15 ng/mL. O seqüenciamento de todo o gene CYP21A2 confirmou o estado de heterozigose.

Por outro lado, a relação entre o estado de heterozigose para a deficiência da 21-hidroxilase e o hirsutismo permanece controversa na literatura. Se por um lado a incidência de heterozigose em pacientes portadoras de síndromes hiperandrogênicas é maior que na população normal, variando de 20% em pacientes com hirsutismo (35), 25,8% em pacientes com acne (36) e 35,4% de crianças com adrenarca precoce ou adolescentes com hiperandrogenismo funcional (37), por outro lado não há maior incidência de sinais de hiperandrogenismo em heterozigotos obrigatórios para a FNC-21 (34,36-38). Devemos considerar, também, que disfunções adrenais funcionais não relacionadas com a deficiência enzimática podem ser observadas em pacientes portadoras da SOP. Aproximadamente 1/3 das pacientes com essa síndrome apresentam uma hiper-resposta da 17-OHP ao estímulo com ACTH(1-24), compatível com uma disfunção do citocromo P450c17 α (39), enquanto que Azziz e cols. também descreveram uma hiperreatividade generalizada do córtex adrenal, onde se observa uma hiper-resposta da 17-OHP (40).

Dr. Cristiano Barcelos (pós-graduando da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP)

Frente a uma paciente com hirsutismo, qual a avaliação mínima que pode ser realizada?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

A avaliação inicial de paciente com hirsutismo é essencialmente clínica e, de acordo com a figura 1, consiste em estabelecer o diagnóstico de síndrome virilizante ou não virilizante. Isto é feito com base na presença ou ausência de sinais e sintomas de virilização, e a dosagem da testosterona total passa a ter um papel de confirmação diagnóstica. Sendo descartadas as síndromes virilizantes, a avaliação da síndrome não virilizante necessita de um protocolo laboratorial mínimo, ao menos do ponto de vista prático. Uma vez que não é possível diferenciar a FNC-21 da SOP (19), a dosagem de 17-OHP é fundamental. Como dito anteriormente, submetemos todas as pacientes ao teste de estímulo com ACTH(1-24). Em pacientes com síndromes hiperandrogênicas não virilizantes, e com ciclos menstruais regulares, é também necessária a dosagem da progesterona na segunda fase do ciclo. Na nossa experiência, aproximadamente 10% das pacientes com a SOP

apresentam ciclos regulares, porém anovulatórios. Com relação à dosagem dos andrógenos, na ausência de sinais de virilização, a presença de hirsutismo ou de alguma outra manifestação de hiperandrogenemia, como acne, pode torná-la desnecessária como finalidade diagnóstica, uma vez que o hiperandrogenismo é a manifestação biológica da hiperandrogenemia. Entretanto, poderá ser útil para o seguimento do tratamento.

Dr. Cristiano Roberto Barcelos

Quando e quais andrógenos solicitar?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Em uma paciente com síndrome virilizante, a dosagem de testosterona total pode ser solicitada como um marcador tumoral. Já em pacientes com síndrome não virilizante, a dosagem de testosterona total poderá ser útil para a monitorização terapêutica, quando da prescrição de contraceptivo hormonal oral, situação em que se espera uma queda de 50% do valor da testosterona basal. Em pacientes sem hiperandrogenismo, pode ser necessária a demonstração de hiperandrogenemia para que o diagnóstico da SOP possa ser feito. Usualmente é utilizada a dosagem de testosterona total, embora esta não seja a mais específica para a presença de hiperandrogenemia. Recomenda-se a dosagem da testosterona livre, pelo método de diálise de equilíbrio, não disponível comercialmente, ou do índice de testosterona livre (41) ou da testosterona não ligadas à SHBG (42). A dosagem da testosterona livre pelo método direto tem pouca sensibilidade. Uma pequena parcela de pacientes com a SOP pode apresentar elevação discreta da concentração de DHEAS (43). Já a dosagem de androstenediona não foi considerada como um parâmetro adequado para demonstração de hiperandrogenemia pelo Consenso de Rotterdam.

Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça (professora titular da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP)

Qual o critério para o diagnóstico de ovários policísticos na ultrassonografia?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

O Consenso de Rotterdam recomenda que seja adotado o seguinte critério: presença de 12 ou mais folículos em cada ovário com 2 a 9 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano (9). Não foram considerados como critérios a distribuição periférica dos folículos nem o aumento da ecogenicidade do estroma. O volume do ovário pode ser calculado

utilizando-se a fórmula $0,5 \times \text{diâmetro longitudinal} \times \text{diâmetro transversal} \times \text{espessura}$. A presença de um único ovário apresentando qualquer uma dessas características é suficiente para o diagnóstico morfológico. A ultrassonografia deve ser realizada preferencialmente pela via transvaginal, principalmente em pacientes obesas, na fase folicular precoce (3 a 5 dias após o fluxo menstrual) em pacientes com ciclos menstruais regulares, ou 3 a 5 dias após sangramento induzido pela administração de progesterona, em pacientes com ciclos oligoespanioamenorréicos. Na presença de um folículo dominante ou de corpo lúteo, o exame deve ser repetido no próximo ciclo. É importante salientar que o diagnóstico da SOP não deve ser feito apenas baseando-se na presença de morfologia ovariana de ovários policísticos no exame ultrassonográfico.

Prof. Dr. Walter Bloise

Qual o significado da presença de ovários com morfologia policística na ultrassonografia em uma mulher normal?

Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Até 20% das mulheres normais podem apresentar ovários policísticos na ultrassonografia (44). Essas mulheres podem apresentar redução de sensibilidade à insulina e dislipidemia de grau intermediário entre a observada entre mulheres normais e pacientes com a SOP (45), cujo significado é incerto. Entretanto, não há comprometimento da fertilidade (46). Em determinadas situações, sua presença pode ser um indicador útil como preditor de resposta à citrato de clomifeno em mulheres com infertilidade (47) e risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (48).

REFERÊNCIAS

1. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1140-8.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
3. Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972;21:667-88.
4. Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1981;36:273-305.
5. Luthold WW, Borges MF, Marcondes JAM, Hakohyama M, Wajchenberg BL, Kirschner MA. Serum testosterone fractions in women: normal and abnormal clinical states. *Metabolism* 1993;42:638-43.
6. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-62.
7. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
8. Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.). *PCOS*. Boston: Blackwell Scientific, 1992. pp. 377-84.
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
10. Minnani SL, Marcondes JA, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, Rego MA, et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:675-83.
11. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1977;18:774-800.
12. Ehrmann DA, Randall BB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
13. Marcondes JAM, Bachega TASS, Marui S. Hiperplasia supra-renal congênita. In: Coronho V, Petroidanu A, Santana EM, Pimenta LG (eds). *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. pp. 773-82.
14. Dunic M, Brkljacic L, Speiser PW, Wood E, Crawford C, Plavsic V, et al. An update on the frequency of non-classic deficiency of adrenal 21-hydroxylase in the Yugoslavian population. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:703-10.
15. Sherman SL, Aston CE, Morton NE, Speiser PW, New MI. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988;42:830-8.
16. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-67.
17. Spritzer PM, Oppermann-Lisboa K, Mattiello S, Lhullier F. Diagnóstico e prevalência da hiperplasia adrenal congênita forma não clássica numa amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprodução & Climatério* 1996;11:38-42.
18. Hayashida SAY, Halbe HW, Marcondes JAM, Lopes CMC, Normando APC, Celestino CA, et al. **Diagnóstico etiológico de 140 pacientes hirsutas**. Análise do VI Congresso Paulista de Ginecologia da SOGESP 59, 2000.
19. Marcondes JAM, Minanni SL, Sakamoto LC, Hayashida SY, Halbe HW, Wajchenberg BL. O espectro clínico e laboratorial da forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1995;39:37-43.
20. Pinheiro AS, Clapauch R. Importância da dosagem da 17OH-progesterona na síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:361-8.
21. Chetkowski RJ, Chang RJ, DeFazio J, Meldrum DR, Judd HL. Origin of serum progestins in polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol* 1984;64:27-31.
22. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:15-25.

23. Spritzer PM. Revisitando o hirsutismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:127-36.
24. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:418-23.
25. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:577-84.
26. Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Rosler A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med** 1990;323:855-63.
27. Blanché H, Vexiau P, Clauin S, Le Gall I, Fiet J, Mornet E, et al. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. **Hum Genet** 1997;101:56-60.
28. Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. **Fertil Steril** 1999;72:629-38.
29. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Endocr Rev** 2000;21:245-91.
30. Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:207-13.
31. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:320-6.
32. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4416-9.
33. Corrêa FA, Bachega TASS. Avaliação dos critérios diagnósticos hormonais da forma não clássica de deficiência da 21-hidroxilase através do estudo molecular do gene CYP21. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:622-31.
34. Bachega TA, Brenha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:786-90.
35. Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. **Fertil Steril** 1999;72:629-38.
36. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MH, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:209-15.
37. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. **Biochem Mol Med** 1997;62:151-8.
38. Witchel SF, Lee PA. Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests. **Am J Med Genet** 1998;76:337-42.
39. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. **N Engl J Med** 1992;327:157-62.
40. Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. **Fertil Steril** 2004;81:126-31.
41. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3666-72.
42. Luthold WW, Borges MF, Marcondes JA, Hakohyama M, Wajchenberg BL, Kirschner MA. Serum testosterone fractions in women: normal and abnormal clinical states. **Metabolism** 1993;42:638-43.
43. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62:644-9.
44. Minanni SL, Marcondes JA, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, Rego MA, et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** 1999;71:675-83.
45. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. **Human Reprod** 1995;10:2258-61.
46. Hassan MAM, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfertility or subfertility. **Fertil Steril** 2003;80:966-75.
47. Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:676-82.
48. Balen AH, Tan SL, McDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following IVF are increased in women with PCO and reduced pituitary desensitization with busserelin. **Hum Reprod** 1993;8:959-64.

Endereço para correspondência:

José Antonio Miguel Marcondes
Rua Barata Ribeiro 380, cj. 53
01308-000 São Paulo, SP
E-mail: marcondesmd@uol.com.br