

## ***Diagnóstico da Forma Não Clássica da Deficiência de 21-Hidroxilase. Redefinição de Critérios Após Estudos Moleculares?***

editorial

**A** DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE (21OHD), forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita é considerada a doença homocigótica recessiva mais comum no homem e a frequência de sua forma não clássica tem sido relatada em torno de 0,1%, porém com variações populacionais significativas. A forma não clássica da 21OHD (NC21OHD) pode ocorrer na criança e no adulto e está associada a manifestações de hiperandrogenismo mais leves que as da forma clássica. Entre crianças com pubarca precoce, a NC21OHD está presente em 4 a 7% dos casos e entre mulheres com hiperandrogenismo a doença tem sido relatada entre 1 e 10%, dependendo da casuística (1).

O quadro clínico da NC21OHD não permite sua diferenciação de outras causas de hiperandrogenismo; além disso, os valores basais dos andrógenos, testosterona e SDHEA, nem sempre auxiliam no diagnóstico diferencial dos quadros de hiperandrogenismo. Em pacientes com NC21OHD, os valores médios de androstenediona são, geralmente, mais elevados que os valores de referência, mas também existe sobreposição com os valores encontrados na síndrome de ovários policísticos, limitando sua especificidade. Desta maneira, a determinação das concentrações plasmáticas de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) é essencial para definição diagnóstica da NC21OHD. Neste contexto dois aspectos têm sido debatidos e ainda controversos: quando indicar o teste de estímulo com ACTH e qual o critério diagnóstico da NC21OHD. O valor basal de 17OHP na NC21OHD, em geral, não é elevado. A literatura tem sugerido que 17OHP basal acima de 500 ng/dl confirma o diagnóstico e que valores abaixo de 200 ng/dl torna o diagnóstico de NC21OHD pouco provável (2). Desta maneira, nos casos em que os valores basais de 17OHP estão entre 200 e 500 ng/dl, há necessidade de teste de estímulo com ACTH. Porém, não há um consenso em relação aos valores basais de corte de 17OHP a serem adotados para indicação deste teste.

Neste número dos ABE&M, Taboada e cols. (3) apresentam dados referentes à dosagem de 17OHP basal no diagnóstico da NC21OHD. Temos, também, na sessão Caso Especial, a discussão coordenada por Corrêa & Bachega (4) sobre o diagnóstico da NC21OHD, baseado na dosagem hormonal pós-ACTH, confrontado com o diagnóstico molecular. Taboada e cols. (3), avaliando 87 mulheres com hiperandrogenismo, diagnosticaram 11 com NC21OHD, com base no teste de estímulo com ACTH. Os autores sugerem o valor de corte de 17OHP basal de 350 ng/dl, como critério de triagem para a realização de teste de estímulo, com sensibilidade e especificidade de 91% e valor preditivo (VP) positivo de 59%. Utilizando-se o valor de corte de 200 ng/dl, os autores encontraram sensibilidade de 91%, porém com especificidade de 62% e VP positivo de 26%. Azziz & Zacur (2), em estudo prévio prospectivo envolvendo 164 pacientes com hirsutismo ou com outras manifestações de hiperandrogenismo, propuseram o valor de corte de 17OHP basal de 200 ng/dl, com VP positivo de 80% e VP negativo de 100% para NC21OHD.

***Lucila Leico K. Elias  
Margaret de Castro***

*Professora assistente-doutora (LLKE), Departamento de Fisiologia e Professora associada (MC), Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.*

Uma década após este primeiro estudo, o grupo de Azziz (5) apresentou outro estudo envolvendo a avaliação de 284 pacientes com hiperandrogenismo e 20 pacientes com diagnóstico de NC21OHD, confirmado por teste bioquímico e também pelo estudo molecular do gene *CYP21*. Neste estudo, o resultado do teste de estímulo com ACTH foi correlacionado com o valor da determinação basal de 17OHP. Todas as 20 pacientes com NC21OHD apresentaram valores basais de 17OHP acima de 200 ng/dl, sendo que 18 delas tinham valores acima de 300 ou 400 ng/dl. Esses dados resultaram em sensibilidade de 100%, 90% e 90% e VP positivo de 19%, 40% e 43% para os valores de corte de 17OHP basal de 200, 300 e 400 ng/dl, respectivamente, e especificidade de 100% para todos os níveis basais de 17OHP. Os autores sugeriram o valor de corte de 17OHP basal de 300 ng/dl, que apresentou VP positivo de 40% e boa sensibilidade (90%), para dosagens realizadas pela manhã e na fase folicular do ciclo menstrual.

Deve ser ressaltado, entretanto, que cerca de 10% dos pacientes com NC21OHD apresentam 17OHP basal abaixo do valor de corte, seja este de 200 ng/dl (6) ou 300 ng/dl (5). Concordante com estes resultados da literatura, no estudo de Taboada e cols. (3), utilizando o valor de corte de 350 ng/dl para realização do teste com ACTH, uma paciente em 11 (10%) não seria diagnosticada corretamente como portadora de NC21OHD, pois apresentou repetidamente valor de 17OHP basal menor que o valor de corte sugerido (125 e 257 ng/dl). Em nosso serviço, temos utilizado o valor de corte de 17OHP de 200 ng/dl para maximizar a detecção da doença, como também recomendado por Azziz e cols. (5). Além disso, como discutido por Corrêa & Bachega (4), temos realizado o teste de estímulo com ACTH em todo paciente com suspeita de NC21OHD, mesmo com valores basais de 17OHP abaixo de 200 ng/dl.

A interpretação dos valores diagnósticos de 17OHP pós-estímulo com ACTH também não está completamente estabelecida, com diferentes critérios adotados por diferentes grupos. O diagnóstico da NC21OHD tem sido baseado na 17OHP acima de 1.000 ng/dl (7), 1.200 ng/dl (2) ou ainda de 1.500 ng/dl (1). A maioria dos pacientes com NC21OHD apresenta valores de 17OHP pós-ACTH acima de 1.500 ng/dl (8); contudo, pode existir sobreposição desses valores dos pacientes com NC21OHD e heterozigotos para mutação do gene *CYP21*.

O estudo molecular do gene *CYP21* tem permitido a correlação genótipo-fenótipo e também a segregação dos diferentes alelos com os valores de

17OHP pós-ACTH. Em estudo recente, envolvendo 94 alelos não relacionados, observamos que pacientes com diagnóstico de NC21OHD, baseado nas concentrações de 17OHP pós-ACTH acima de 1.200 ng/dl, apresentavam mutações nos dois alelos do gene *CYP21*, sendo uma delas com comprometimento funcional leve da atividade enzimática (9). Contudo, os relatos de Rumsby e cols. (10) e de Bachega e cols. (11) apresentam heterozigotos para 21OHD confirmados pelo estudo molecular, com valores de 17OHP pós-ACTH entre 1.000 e 1.500 ng/dl, indicando que os critérios vigentes para diagnóstico da NC21OHD podem superestimar a presença da doença. No grupo de 33 pacientes em que foi possível a identificação dos dois alelos afetados, Corrêa & Bachega (4) encontraram valores de 17OHP pós-ACTH acima de 1.700 ng/dl. Assim, para casos em que o valor de 17OHP pós-ACTH se encontra entre 1.000 e 1.700 ng/dl, os autores recomendam o estudo molecular do gene *CYP21* para diferenciação entre portador da doença e heterozigoto, para que a terapêutica adequada seja implantada. A paciente do caso 2 ilustra bem a importância da genotipagem. O diagnóstico bioquímico de NC21OHD nesta paciente, baseado no valor de 17OHP pós-ACTH de 1.400 ng/dl, não foi confirmado pelo estudo molecular que revelou a presença de mutação do gene *CYP21* em apenas um dos alelos. Deve ser ressaltado que o estudo molecular não é disponível em todos os centros e, portanto, nos casos limítrofes, isto é 17OHP pós-ACTH entre 1.000 e 1.700 ng/dl, os parâmetros clínicos de excesso de andrógenos, como avanço de idade óssea, clitorimegalia, hirsutismo acentuado, infertilidade, devem ser relevados para definição terapêutica adequada.

Em conclusão, a dosagem de 17OHP deve ser realizada em laboratórios com padronização prévia de respostas em indivíduos normais, heterozigotos e portadores de 21OHD. No manejo de pacientes com hiperandrogenismo, podemos utilizar critérios de corte de 17OHP basal entre 200 e 350 ng/dl para orientar a indicação do teste de estímulo com ACTH. Para minimizar os casos que não seriam diagnosticados com esses critérios (10%), na suspeita de NC21OHD, o teste de estímulo com ACTH deve ser sempre realizado, mesmo com valores de 17OHP basais normais. Adicionalmente, o estudo molecular do gene *CYP21* contribui para definição da NC21OHD nos casos limítrofes (17OHP pós-ACTH entre 1.000 e 1.700 ng/dl), evitando o tratamento desnecessário com glicocorticóide em heterozigotos para a 21OHD.

## REFERÊNCIAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. **Endocr Rev** 2000;21:245-91.
2. Azziz R, Zacur HA. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:577-84.
3. Taboada GF, Teixeira RJ, Corrêa FHS, Andrade Jr CAM, Dimetz T, Hohleuwerger R. Sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos níveis basais da 17-hidroxiprogesterona no diagnóstico da forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:552-557.
4. Corrêa FA, Bachega TAS. Avaliação dos critérios diagnósticos hormonais da forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase através do estudo molecular do gene *CYP21A2*. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:622-631.
5. 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;72:915-25.
6. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multi-center study. **Am J Obstet Gynecol** 2000;183:1468-74.
7. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:810-5.
8. Moreira AC, Elias LLK. Pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:198-203.
9. Torres N, Mello MP, Germano CMR, Elias LLK, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the *CYP21A1P* to the *CYP21A2* gene in congenital adrenal hyperplasia. **Braz J Med Biol Res** 2003;36:1311-8.
10. Rumsby G, Avey CJ, Conway GS, Honour JW. Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. **Clin Endocrinol** 1998;48:707-11.
11. 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.

## Endereço para correspondência:

Lucila Leico K. Elias  
Departamento de Fisiologia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP  
Av. Bandeirantes, 3900.  
14049-900 Ribeirão Preto SP  
FAX: (016) 633-0017  
[llelias@fmrp.usp.br](mailto:llelias@fmrp.usp.br)