

# ***O Espectro das Síndromes de Hipertensão Esteróide na Infância e Adolescência***

artigo original

## RESUMO

Hipertensão arterial não é privilégio de adultos. Além de causas renais e vasculares, doenças adrenocorticais ou correlatas devem ser consideradas na investigação da criança e adolescente hipertensos. O receptor mineralocorticoide (MC) pode ser ativado tanto por MC típicos como pelo cortisol, e mesmo funcionar de maneira autônoma, decorrente de distúrbio nos canais de sódio. Assim, hiperatividade MC (hipertensão, hipocalemia e supressão de renina) pode resultar do excesso de: (1) aldosterona, (2) deoxicorticosterona (DOC) e (3) cortisol. O primeiro grupo, denominado hiperaldosteronismo primário (HAP), inclui o adenoma, o carcinoma e a hiperplasia produtora de aldosterona, além de causa familiares: HA supressível por dexametasona (ou tipo I) e o tipo II. O segundo grupo engloba os tumores produtores tanto de DOC, como de andrógenos ou estrógenos, e a produção de DOC secundária ao excesso de ACTH (síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11 $\beta$ - e 17 $\alpha$ -hidroxilases e síndrome de resistência periférica ao cortisol). Na síndrome do excesso aparente de MC, cortisol age como um MC graças à deficiência congênita ou à inibição (pelo alcaçuz) da enzima 11 $\beta$ -hidroxisteróide desidrogenase, responsável pela oxidação do cortisol em cortisona. Sódio e fluidos podem ser absorvidos nos túbulos renais de forma inapropriada, tanto na síndrome de Liddle (mutações ativadoras do gene do canal epitelial de sódio) como na de Arnold-Healy-Gordon (onde a hiperreabsorção de cloretos e sódio no túbulo renal impede a excreção de H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, produzindo hipertensão com acidose e hipocalemia). Todo este espectro de doenças adrenais hipertensivas, apesar de pouco prevalentes, deve ser lembrado com possível causa da hipertensão que pode ocorrer na infância e adolescência. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:73-86)

**Unitermos:** Hipertensão; Córtex adrenal; Infância; Mineralocorticoide; Aldosterona; Cortisol.

## ABSTRACT

Arterial hypertension is not a privilege of adults. Besides renal and vascular causes, adrenocortical and correlated diseases must be considered when investigating a hypertensive child or adolescent. The mineralocorticoid (MC) receptor can be activated by typical MC as well as by cortisol, and even run autonomously, as a result of disturbances in the sodium channel. Thus, MC hyperactivity (hypertension, hypokalemia and renin suppression) may result from excess of: (1) aldosterone, (2) deoxycorticosterone (DOC), and (3) cortisol. The first group, called primary hyperaldosteronism (PHA), includes aldosterone-producing adenoma, carcinoma and hyperplasia, in addition to familial causes: dexamethasone suppressible HA (or type I) and type II familial PAH. The second group encompasses DOC-producing, as well as androgen- and estrogen-producing tumors, and ACTH-dependent DOC hypersecretion (Cushing's syndrome, congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ - and 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiencies and the syndrome of peripheral cortisol

**Claudio E. Kater  
Marivânia Costa-Santos**

*Unidade de Adrenal e Hipertensão,  
Disciplina de Endocrinologia e  
Metabologia, Departamento de  
Medicina, Universidade Federal de  
São Paulo / Escola Paulista de  
Medicina, São Paulo, SP.*

*Recebido em 08/01/01  
Aceito em 10/01/01*

resistance). In the syndrome of apparent MC excess, cortisol acts as the operating MC, due to congenital deficiency or licorice-induced enzymatic inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, responsible for cortisol to cortisone oxidation. Sodium and fluids are inappropriately absorbed at the renal tubule, both in Liddle's syndrome (activating mutations in the epithelial Na<sup>+</sup> channel gene) and Arnold-Healy-Gordon's syndrome (in which excess tubular chloride and sodium resorption impairs H<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> excretion, producing hypertension with acidosis and hyperkalemia). Although not much prevalent, this wide spectrum of hypertensive adrenal diseases should be considered as the potential cause of childhood and adolescence hypertension. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:73-86)

**Keywords:** Hypertension; Adrenal cortex; Childhood; Mineralocorticoid; Aldosterone; Cortisol.

### HIPERTENSÃO ARTERIAL NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

HIPERTENSÃO ARTERIAL NÃO É manifestação exclusiva de adultos. Cerca de 1% a 2% de crianças e adolescentes podem apresentar hipertensão (em contraste com 12% a 18% de adultos) por causas variadas, principalmente doenças renais parenquimatosas, malformações vasculares e, mesmo, hipertensão essencial (1). Mais raramente (em menos de 5% de crianças e adolescentes hipertensos) a etiologia do processo hipertensivo se deve a endocrinopatias como feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, formas hipertensivas da hiperplasia adrenal congênita e outras ainda mais raras.

A anamnese em crianças e adolescentes hipertensos pode sugerir um diagnóstico mais específico da doença endócrina. Assim, história familiar de hipertensão e/ou de tumores sugerem o diagnóstico de feocromocitoma familiar associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 2; perda de peso, sudorese, palidez, febre, "flushing" e palpitações (isoladamente ou em combinação) sugerem feocromocitoma esporádico; fraqueza, câibras musculares e constipação intestinal sugerem hipocalcemia e hiperaldosteronismo; ambigüidade genital, hirsutismo ou virilização, precocidade pubertária e de desenvolvimento sexual são úteis no diagnóstico das deficiências enzimáticas na biossíntese dos esteróides; parada de crescimento, ganho de peso, hirsutismo e irregularidade menstrual sugerem hipercortisolismo e síndrome de Cushing; ingestão de medicamentos contendo hormônios, especialmente pílula anticoncepcional, caracterizam hipertensão induzida por drogas (1).

### UM RESUMO DA BIOSÍNTESE DOS GLICO E MINERALOCORTICÓIDES

No córtex adrenal, a síntese da pregnenolona pela ação da enzima CYP11A1 (P450<sub>sc</sub> ou colesterol desmolase) inicia uma cascata de reações enzimáticas, produzindo um "milieu" esteróide, razoavelmente estratificado nas diferentes camadas. Assim, a zona glomerulosa (ZG) produz aldosterona e 18-hidroxycorticosterona (18-OHB) como seus produtos finais, numa seqüência de hidroxilações a partir da progesterona para formar deoxicorticosterona (DOC), corticosterona (B), 18-OHB e, finalmente, aldosterona [46]. Este esteróide é sintetizado exclusivamente na ZG pela ação do complexo enzimático CYP11B2 (P450<sub>AS</sub> ou aldosterona sintetase [20,59], antes denominado corticosterona metiloxidase tipos I e II), responsável pela 11 $\beta$ - e 18-hidroxilações e 18-desidrogenação da corticosterona para formar aldosterona [8]. A ZG é essencialmente controlada pelo sistema renina-angiotensina (SRA) e pelos níveis séricos de potássio.

Cortisol, o principal esteróide adrenocortical, origina-se na zona fasciculata (ZF). Os passos finais desta via de síntese envolvem a hidroxilação da progesterona para 17-OH progesterona (pelo CYP17 ou citocromo P450<sub>c17</sub>, com atividade de 17 $\alpha$ -hidroxilase), 11-deoxicortisol (pelo CYP21 ou citocromo P450<sub>c21</sub>, com atividade de 21-hidroxilase) e, finalmente, cortisol (pelo CYP11B1 ou citocromo P450<sub>c11</sub>, com atividade de 11 $\beta$ -hidroxilase). Numa via de síntese alternativa ("via não 17-hidroxilada"), a progesterona é convertida para DOC (pelo CYP21), que é hidroxilada pela CYP11B1 para formar corticosterona (composto B) e 18-hidroxideoxicorticosterona (18-OHDOC). A ZF é regulada exclusivamente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Um possível segundo controlador específico da via não 17-hidroxilada da ZF nunca foi caracterizado.

### "ATIVIDADE MINERALOCORTICÓIDE" COM E SEM EXCESSO DE MINERALOCORTICÓIDES

É importante, neste ponto, clarificar um aspecto responsável por freqüente confusão. Aumento de "atividade mineralocorticóide (MC)" é caracterizado clinicamente pela presença de hipertensão arterial acompanhada de hipocalcemia, alcalose metabólica, expansão de volume do líquido extra-celular e supressão da atividade da renina plasmática. Classicamente a "hiperatividade MC" é resultado da produção e ação excessivas da aldosterona nos sítios mineralocorticóides-sensíveis, efeito este mediado ou transmitido através do receptor

MC. Entretanto, “atividade ou hiperatividade MC” pode ocorrer sem que os níveis de aldosterona estejam elevados; podem estar normais ou, mesmo, suprimidos. Nesta condição, um outro esteróide pode estar sendo reconhecido pelo receptor MC e estar exercendo sua ação. É o caso de outros hormônios também denominados “mineralocorticóides”, cujo principal exemplo fisiológico é a deoxicorticosterona (DOC). Entre os produtos sintéticos, a fludrocorti-

**Quadro 1.** Etiologia do Hiperaldosteronismo e do Pseudoaldosteronismo. Síndromes hipertensivas com excesso de aldosterona, deoxicorticosterona (DOC), excesso aparente de mineralocorticóides (SEAM), substâncias exógenas ou conservação renal inapropriada de sódio.

#### EXCESSO DE ALDOSTERONA

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tumores Produtores de Aldosterona</b> . . . . .    | <b>60%</b> |
| Adenoma Adrenocortical (APA) . . . . .                | 49%        |
| Adenoma Responsivo à Angiotensina (APA-RA) . . . . .  | 8%         |
| Carcinoma Adrenocortical (APCa) . . . . .             | 3%         |
| Neoplasia Ovariana (Ectópico) . . . . .               | raro       |
| <b>Hiperplasia Adrenocortical Bilateral</b> . . . . . | <b>40%</b> |
| Hiperaldosteronismo Idiopático (HAI) . . . . .        | 32%        |
| Hiperplasia Adrenal “Primária” (HAPr) . . . . .       | 6%         |
| HA Supressível por Dexametasona (HASD/HFI) . . . . .  | 2%         |

#### EXCESSO DE DEOXCORTICOSTERONA (DOC)

##### Primário (Não Dependente de ACTH)

- Adenoma e Carcinoma Produtor de DOC Associado ao Carcinoma Adrenocortical
- Produtor de Andrógenos ou Estrógenos
- Produtor de Cortisol (Cushing)

##### Secundário ao Excesso de ACTH:

- Hiperplasia Adrenal Congênita
- Deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxiase
- Deficiência de 17 $\alpha$ -Hidroxiase
- Síndrome de Cushing ACTH-Dependente
- Hipotálamo-Hipofisária (“Doença de Cushing”)
- Produção Ectópica de ACTH
- Síndrome de Resistência Periférica ao Cortisol

#### EXCESSO APARENTE DE MINERALOCORTICÓIDES (SEAM)

- Deficiência Congênita de 11 $\beta$ -Hidroxiesteróide-Desidrogenase (11 $\beta$ -HSD)
- Inibição da 11 $\beta$ -HSD por Ácido Glicirretínico (Alcaçuz e Carbenoxolona)

#### UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS COM “ATIVIDADE” MINERALOCORTICÓIDE

- Acetato de Deoxicorticosterona (DOCA<sup>®</sup>)
- 9 $\alpha$ -Fluor-hidro cortisona (Fludrocortisona, Florinefe<sup>®</sup>)
- 9 $\alpha$ -Fluor-prednisolona (Rinisono<sup>®</sup>, spray)
- Hidro cortisona (Cortisol)

#### CONSERVAÇÃO RENAL INAPROPRIADA DE SÓDIO

- Síndrome de Liddle
- Síndrome de Arnold-Healy-Gordon

sona (9 $\alpha$ -fluor-hidro cortisona), é usada terapeuticamente para reposição da “atividade MC” em casos específicos. Curiosamente, o receptor MC não é, *per se*, específico para os mineralocorticóides clássicos; *in vitro*, ele é capaz de reconhecer e se ligar ao cortisol, com a mesma afinidade com que o faz pela aldosterona e DOC. *In vivo*, entretanto, o receptor MC é protegido do acesso pelo cortisol por uma enzima que existe em abundância na sua vizinhança, a 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (11 $\beta$ -HSD), que pronta e eficientemente o converte em cortisona, impossibilitando seu acesso ao receptor MC e conferindo, desta maneira, “especificidade” ao receptor. Desta maneira, síndromes com excesso de “atividade MC” podem decorrer da participação de diferentes esteróides, como aldosterona, DOC e até mesmo cortisol (além de produtos farmacêuticos contendo fludrocortisona, fluorprednisolona, etc). (quadro 1)

Mais do que isso, o receptor MC pode prescindir da presença de qualquer estímulo e funcionar de maneira hiperativada na ausência de qualquer dos esteróides mencionados. Nesta eventualidade rara, uma ou mais mutações ativadoras (mediadas pela proteína Gs) possibilitam que o receptor MC funcione com ganho de função, gerando um estado autônomo de “hiperatividade MC” com conservação inapropriada de sódio e fluídos e as demais conseqüências, hipertensão, hipocalemia, supressão de renina e de aldosterona. Este entidade é conhecida como síndrome de Liddle. (quadro 1)

#### COMO AGEM OS MINERALOCORTICÓIDES

Aldosterona e DOC são os principais MC secretados pelo córtex adrenal. Possuem também atividade MC a 19-Nor-DOC (2), um potente esteróide produzido no fígado pela oxigenação da DOC, e os compostos 18-oxigenados derivados do cortisol, 18-hidroxicortisol (18-OHF) e 18-oxocortisol (18-oxoF) (3,4).

A aldosterona e outros MC agem nos rins, glândulas salivares e colon, através de sua ligação aos receptores glicocorticóides tipo 1 (rGC1), que apesar da nomenclatura, possuem alta afinidade por ambos - cortisol e aldosterona (5,6) -, mas funcionalmente atuam como receptores MC (7). A especificidade da resposta do rGC1 pela aldosterona é definida pela presença da 11 $\beta$ -HSD que converte cortisol em cortisona, impedindo sua ligação ao rGC1 (5,8). Todos os tecidos responsivos (“específicos”) à aldosterona possuem alta concentração de 11 $\beta$ -HSD [25,32]. DOC é um MC característico da ZF, 20 vezes menos potente do

que a aldosterona que, à semelhança do cortisol, circula ligado a CBG (9).

A aldosterona e outros MC exercem sua ação em virtualmente toda célula que tenha atividade de ATPase sódio/potássio (Na/K ATPase ou “bomba de sódio”). O complexo MC-receptor é translocado para o núcleo, liga-se a elementos MC-responsivos no DNA, promovendo a síntese de um mRNA específico, que dá origem à formação de novas proteínas responsáveis pela geração de energia. Os efeitos metabólicos finais permitem que o sódio seja difundido passivamente da porção luminal do túbulo para o espaço extracelular e o potássio e ions hidrogênio, para o fluido luminal através do gradiente eletronegativo criado pela reabsorção de sódio.

### **CARACTERÍSTICAS DA HIPERTENSÃO MINERALOCORTICÓIDE-DEPENDENTE**

A hipertensão produzida pelo excesso de MC é caracterizada por aumento tanto da resistência vascular periférica (RVP) como do débito cardíaco (com expansão do volume do líquido extracelular) e sua gênese envolve a participação de múltiplos mecanismos (10). A elevação da RVP resulta da expansão prévia do volume dos líquidos plasmático e extracelular conseqüente à retenção hidrossalina. Após ganho de cerca de 2% do peso corporal, ocorre “escape” do sódio (resultado da liberação do fator atrial natriurético), enquanto a perda renal de potássio e a pressão arterial aumentam. Os aumentos do volume de ejeção e do débito cardíaco atuam, conjuntamente com o aumento da RVP, para produzir elevações significativas da pressão arterial. Os níveis pressóricos associados ao excesso de MC são variáveis, freqüentemente elevados, mas hipertensão maligna é rara (2,11).

### **HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO (HAP): Protótipo de Hipertensão MC**

Jerome Conn descreveu o HAP em 1955 (12), acreditando ter identificado uma causa freqüente de hipertensão arterial secundária. Séries posteriores mostraram, entretanto, estimativas de prevalência mais conservadoras, da ordem de 0,1 a 2% da população de hipertensos (13-15). Estes dados baseavam-se num diagnóstico mais específico, estabelecido pela associação da hipertensão arterial com hipocalemia (16). Mais recentemente, novos dados trouxeram reforço às estimativas anteriores de Conn (17-21), graças à descrição freqüente de casos atípicos, com ausência de hipocalemia (19,22) e mesmo de hipertensão (23).

Estes novos casos de HAP têm sido detectados utilizando a relação aldosterona:renina plasmática como procedimento de *screening* (17,21,24,25). Com isso, séries recentes têm observado uma prevalência de HAP de até 16,6% em populações de hipertensos, sugerindo que o HAP seja a causa mais comum de hipertensão secundária (18). A detecção de HAP praticamente decuplicou, em pelo menos dois grandes centros de referência em hipertensão arterial, com o uso da relação aldosterona:renina como método de rastreamento: Mayo Clinic, em Rochester, Minesotta e Greenslopes Hospital, em Brisbane, Australia: no primeiro, a prevalência de 12 pacientes/ano entre 1960 e 1991 passou para 125 /ano entre 1992 e 1999; no segundo, de <10 pacientes/ano entre 1983 e 1990 passou para 90 /ano entre 1991 e 1999. De qualquer maneira, são ainda precárias as estimativas da prevalência de HAP em crianças e adolescentes utilizando este novo critério (26), mas parece que esta não é uma doença comum nesta faixa etária.

### **1. As Causas de Hiperaldosteronismo Primário**

HAP pode resultar tanto de um adenoma produtor de aldosterona (APA), responsável por 60% dos casos, como de hiperplasia adrenocortical bilateral (ou hiperaldosteronismo idiopático, HAI), com 40% (11,22). (quadro 2)

Além destas duas mais importantes causas de HAP, Sutherland e cols. descreveram em 1966 (27), outro subtipo associado à hiperplasia adrenal bilateral, que acometia principalmente jovens e adolescentes. Diferente das anteriores, suas manifestações clínicas eram corrigidas pela administração de dexametasona, implicando o ACTH em sua gênese. Denominada inicialmente de hiperaldosteronismo “remediável por glicocorticóides” ou “supressível por dexametasona” (HASD), esta entidade é atualmente chamada de hiperaldosteronismo familiar tipo I (HFI), já que ocorre em vários membros de uma mesma família, caracterizando transmissão por herança autossômica dominante (28). Além destas etiologias, foram descritos casos de HAP por carcinoma adrenal (29) e, esporadicamente, por tumores ovarianos com secreção ectópica de aldosterona (30).

Na década de 80, descrevemos uma forma nova de hiperplasia adrenocortical, denominada de “hiperplasia adrenal primária” (HAPr) (31-33) que, à semelhança da hiperplasia adrenocortical nodular primária associada ao hipercortisolismo da síndrome de Cushing, caracterizava-se por secreção autônoma de aldosterona com comportamento bioquímico semelhante ao do APA (31-33).

**Quadro 2.** Características bioquímicas dos vários subtipos de Hiperaldosteronismo Primário.

| Subtipos                              | Níveis Basais |                              | Resposta da Aldosterona Plasmática ou Urinária à: |                |              |                                    |              |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|---|----------------|--------------|------------------------------------|--------------|
|                                       | Precusores:   |                              | Estimulação com:<br>Postura                       | Supressão com: |              | Tratamento com:<br>Espironolactona |              |
|                                       | Aldosterona   | 18-OHB /DOC                  |   | ACTH           | DOCA /Salina |                                    | Dexametasona |
| Adenoma Produtor de Aldosterona       | ↑↑            | ↑                            | →   | ↑↑             | →            | →                                  | →            |
| Carcinoma Produtor de Aldosterona     | ↑↑↑           | ↑↑                           | →   | →              | →            | →                                  | →            |
| Hiperplasia Adrenocortical "Primária" | ↑↑            | ↑                            | →   | ↑↑             | →            | →                                  | →            |
| Hiperaldosteronismo Idiopático        | ↑             | Normais                      | ↑↑↑   | ↑              | →            | →                                  | ↑↑           |
| HA Supressível por Dexametasona       | ↑↑            | Normais; ↑↑ de 18OHB/18-oxoF | →   | ↑↑↑            | →            | ↓                                  | →            |

Adicionalmente, Gordon e cols. (34) identificaram um subtipo de APA cuja secreção de aldosterona, à semelhança do HAI e ao contrário do APA clássico, era responsiva às flutuações do SRA, sendo denominado "adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina" (APA-RA), cuja identidade foi também comprovada por nosso grupo (32,33,35).

Mais recentemente, têm sido observados casos de HAP, associados ou não ao adenoma adrenal, de incidência familiar (36,37). Este grupo foi denominado de "hiperaldoesteronismo familiar tipo II" (HFII) (36,37), em contraste com o tipo I (HASD ou HFI), descrito acima.

Embora mais prevalente na faixa etária dos 30 aos 50 anos e duas a três vezes mais comum em mulheres, especialmente no subgrupo com APA, HAP pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais típicos nos jovens os casos de HASD/HFI.

## 2. Clínica, Bioquímica e Imagem no Diagnóstico do Hiperaldosteronismo

HAP pode e deve ser suspeitado em qualquer paciente com hipertensão arterial e quadro de fraqueza muscular, desânimo, nictúria e parestesias, sugestivo de hipocalcemia. A positividade do sinal de Chvostek ou de Trousseau pode ser relevante e indicativa de alcalose hipocalcêmica. Presença de arritmias cardíacas, sinais sugestivos de alteração metabólica no ECG (alargamento de QT, achatamento de T e presença de ondas U), glicosúria e/ou hiperglicemia de jejum e hipo-osmolalidade urinária (diabetes insípido nefrogênico pela nefropatia caliopênica) (38) podem, também, ser indicativos de hipocalcemia. Além disso, a presença de

fibrose cardiovascular em paciente hipertenso resultar de excesso crônico de aldosterona (39).

A hipertensão arterial do paciente com HAP não difere das de qualquer outra síndrome hipertensiva. Cefaléia occipital ou holocrânica, escotomas, zumbidos, sensação de cansaço e nictúria são queixas comuns. Apenas raramente ocorrem graus avançados de retinopatia ou manifestações importantes de nefro ou cardiopatia hipertensiva. Em nossa experiência, pacientes com HAI tendem a ter níveis tensionais mais elevados, mas hipertensão arterial pode, ocasionalmente, não estar presente à época do diagnóstico (23), em especial no paciente que esteja fazendo uso de dieta com baixo teor de sódio.

HAP normocalêmico tem sido descrito esporadicamente (2,19). Ao contrário, o uso freqüente de diuréticos por pacientes hipertensos e a ingestão prolongada de dieta hipossódica, pode mascarar não somente a hipertensão mas, principalmente, a hipocalcemia. Nestas condições, a presença de níveis séricos reduzidos de potássio (<3,5mEq/L), especialmente se acompanhados de excreção urinária inapropriadamente elevada (>30meq/24h), permitem prosseguir na investigação de HAP.

Níveis suprimidos de renina (APR) e ausência de resposta ao estímulo postural (35) caracterizam o estado de excesso MC. O diagnóstico sindrômico de HAP é confirmado pela demonstração de excesso de aldosterona, tanto na urina como no plasma (40), caracterizando uma relação aldosterona (em ng/dl):renina (em ng/ml/h) elevada. Esta relação maior do que 25 (ou 30, para maior especificidade) tem se mostrado o procedimento mais sensível no rastreamento do HAP (17,24,25). A amostra de sangue pode ser obtida em

atividade ambulatorial, sem necessidade de qualquer preparo prévio ou da interrupção de medicamentos.

Posteriormente, a autonomia da produção de aldosterona deve ser confirmada pela sua resposta aos testes de supressão: infusão de solução salina (41), sobrecarga oral de sódio e administração de fludrocortisona (34). A excreção urinária de aldosterona habitualmente não suprime mais do que 10% do valor basal, em casos típicos de HAP, permanecendo maior do que 14µg/24hs.

Testes mais específicos e exames de imagem permitem, na seqüência, estabelecer o diagnóstico etiológico e definir os vários subtipos de HAP. A tomografia computadorizada (TC) abdominal é o método de escolha, garantindo a detecção de tumores em cerca de 80-90% dos casos (40,42). Ressonância magnética das adrenais é um método alternativo que não mostra sensibilidade superior à da TC (40,42), enquanto a ultrassonografia abdominal não apresenta resolução suficiente para detectar tumores tão pequenos (1-3 cm).

Quando o estudo bioquímico se mostra inequívoco de um APA, mas a avaliação por imagem é negativa ou não conclusiva, torna-se obrigatória a indicação do cateterismo venoso seletivo com coleta de sangue em separado de ambos os efluentes adrenais para determinação de aldosterona e cortisol (42,43). Em mãos hábeis é possível constatar a lateralização da concentração de aldosterona, que deve estar pelo menos 10 vezes maior do que a adrenal contralateral suprimida (43); entretanto, dificuldades técnicas para cateterização da veia adrenal direita podem chegar a 25% das tentativas (40).

A cintilografia das adrenais com <sup>131</sup>I-19-Iodocolesterol ou com o agente NP-59 (44) não é comumente utilizada para diagnóstico, mas mais especificamente para rastreamento de eventuais restos adrenais ou de tecido ectópico; sua acurácia diagnóstica em 308 casos de APA foi de 72% (40).

### 3. Tratamento do Hiperaldosteronismo

A administração do antagonista específico MC, espironolactona (SPL), por 3 a 4 semanas resulta na normalização da pressão arterial e dos níveis de potássio na maioria dos pacientes com HAP. O tratamento definitivo de um APA é sua remoção cirúrgica, hoje em dia realizada rotineiramente por via laparoscópica (45,46), e associada com baixíssima morbimortalidade perioperatória. Nos casos de HAI, nos quais a cirurgia não é recomendada, é necessária a adição de outros anti-hipertensivos, especialmente antagonistas do canal de cálcio (47,48), para um controle pressórico adequado. Casos de APA nos quais a cirurgia não é

aceita ou que tenham grande risco cirúrgico poderão ser mantidos apenas com terapia com SPL, em doses de 100 a 300 mg/dia. Se os efeitos indesejáveis do uso de SPL forem acentuados (hipermenorragia na mulher e ginecomastia e impotência sexual no homem), pode ser tentado o uso de amilorida (10 a 20mg/dia) ou da eplerenona (ainda não disponível comercialmente).

### 4. Hiperaldosteronismo Familiar Tipo I (HFI) ou Supressível por Dexametasona (HASD)

HASD/HFI é um tipo raro de HAP congênito, transmitido por herança autossômica dominante (28). (quadro 2) Os pacientes acometidos, geralmente numa faixa etária mais jovem, apresentam hipertensão MC típica, acompanhada de hipocalemia e níveis de APR suprimidos e não responsivos às manobras de estímulo. Alguns pedigrees estudados podem se apresentar normocalêmicos (49).

Os níveis plasmáticos e urinários de aldosterona estão frequentemente elevados, e não se mostram responsivos aos testes de supressão (à semelhança dos demais subtipos de HAP). A ausência de elevação da aldosterona plasmática ao estímulo postural é semelhante à observada em pacientes com APA.

Uma característica incomum e distinta do HASD/HFI é a supressibilidade da secreção de aldosterona pela administração de dexametasona ou outro GC (49). Tratamento por mais de 3 semanas com doses orais de dexametasona de 0,5-2 mg/dia, usualmente resultam na reversão das manifestações de hipermineralocorticismo, sendo a cirurgia raramente necessária. HASD/HFI é usualmente identificado durante a infância, mas a sensibilidade da aldosterona à supressão com GC pode se reduzir com a idade, tornando a hipertensão eventualmente dependente do SRA (49). Como em qualquer outro tipo de HAP, o uso de agentes poupadores de potássio, como SPL, amilorida ou triantereno pode ser benéfico e coadjuvante ao tratamento com GC.

A patogênese do HASD/HFI foi recentemente elucidada. O gene *CYP11B1*, que codifica a enzima CYP11B1 (11β-hidroxilação da DOC para formar B, na ZG e ZF, e do 11-deoxicortisol para formar cortisol, na ZF), está localizado no cromossomo 8q22 (50,51). Este gene tem um elemento ACTH-responsivo na sua região promotora (5'). Uma enzima distinta, a CYP11B2 (aldosterona sintetase), presente exclusivamente na ZG (52), converte B em 18-OHB e em aldosterona, e pode, em condições especiais como o HASD/HFI, sintetizar 18-OHF e 18-oxoF a partir do cortisol. O gene responsável pela expressão da aldosterona sintetase, *CYP11B2*, está localizado no mesmo

cromossomo 8, a aproximadamente 40 kilobases do gene *CYP11B1* (53,54). Ambos têm alto grau de homologia, sendo 95% similares nas suas seqüências exônicas e de aminoácidos e 90%, nas suas seqüências intrônicas. A expressão do gene *CYP11B2* é regulada normalmente pela angiotensina II.

Indivíduos com HASD/HFI apresentam um gene mutante ou “quimérico”, formado pela combinação do *CYP11B1* com o *CYP11B2*, resultando na expressão ectópica da enzima aldosterona sintetase na ZF, passando a ser regulada apenas pelo ACTH, e não mais pela angiotensina (53,54). Assim, a formação excessiva de aldosterona na ZF controlada pelo ACTH, acompanha o ritmo nictemeral do cortisol e leva a supressão da APR, hipertensão e hipocalemia. Além disso, a expressão ectópica da aldosterona sintetase na ZF, permite a produção de quantidades elevadas de 18-OHF e 18-oxoF, a partir de um substrato abundante como o cortisol.

Conhecido este mecanismo, justifica-se o emprego de pequenas doses de dexametasona para suprimir a secreção de ACTH e, conseqüentemente, da aldosterona, permitindo a médio prazo a reversão do quadro clínico.

Indivíduos afetados podem ser facilmente genotipados utilizando-se um teste baseado na técnica de Southern blotting (PCR-longo), onde o DNA preparado de leucócitos periféricos é digerido pela enzima de restrição BamHI, separado em sítios específicos determinados pela série de nucleotídeos, fracionado em gel de agarose e transferido para uma membrana de nylon que é exposta a um “probe” radiomarcado preparado de exons 2-5 da *CYP11B1*. Em normais, esta técnica revela duas espécies hibridizantes: uma banda de 4,2 kb, correspondendo a *CYP11B1* e uma de 8,3 kb, correspondendo a *CYP11B2*. Indivíduos afetados têm uma terceira banda de 6,3 kb, que corresponde à forma mutante do gene *CYP11B1/B2* (53). Esse gene “quimérico” está presente em 100% dos indivíduos afetados. A confirmação da mutação gênica em famílias afetadas é realizada atualmente com métodos rápidos de identificação de sítios de “cross-over” (55).

### 5. Hiperaldosteronismo Familiar Tipo II (HFII)

Nos últimos 8 anos, tem sido relatadas algumas famílias com vários casos de HAP (por APA ou HAI, mas não HASD/HFI). Esta forma de HAP familiar, denominada por Gordon de HFII, tem sido estudada recentemente, com a descrição de 17 famílias de descendência caucasiana englobando 44 indivíduos (56). Estes pacientes não apresentam evidências de

neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-1), e dentro da mesma família há casos isolados tanto de APA como de hiperplasia adrenal, ou ambas. A faixa etária à época do diagnóstico é ampla, dos 14 aos 72 anos. As manifestações clínicas não diferem dos casos de HAP isolado e os estudos genéticos sugerem, ao contrário do HFI (HASD), uma herança autossômica dominante, não estando ainda excluída transmissão ligada ao cromossomo X. Alguns genes têm sido implicados na etiopatogênese do HFII (36,37) e a hipótese de mutações ativadoras no gene do receptor da angiotensina I, no *CYP11B2* ou ainda no locus do NEM-1 (cromossomo 11q13) está sendo pesquisada atualmente.

### PSEUDO-HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: Síndromes de Hipertensão Mineralocorticoide Não Dependentes de Aldosterona

DOC é o segundo MC mais importante fisiologicamente. Diferente da aldosterona, sua origem, níveis periféricos e ritmo circadiano de produção são estabelecidos primariamente na ZF, sob controle do ACTH (9). Em condições normais de ingesta de sódio, sua taxa de secreção é aproximadamente igual à da aldosterona, embora seja 20 vezes menos potente biologicamente. A produção excessiva de DOC é responsável por várias síndromes de hipertensão MC.

### HIPERDEOXCORTICOSTERONISMO PRIMÁRIO (quadro 1)

#### 1. Tumores Adrenais Produtores de DOC

HiperDOCismo primário resulta da produção excessiva deste esteróide por tumores benignos (57) ou malignos (58) do córtex adrenal (“DOComas”), atingindo níveis plasmáticos muito elevados, mas níveis normais de cortisol e reduzidos de aldosterona. Tumores produtores de DOC “puros” são extremamente raros, freqüentemente volumosos e quase sempre associados com processos malignos; mais comumente, sua produção é associada com outros esteróides da via não 17-hidroxilada da ZF, como B e 18-OHDOC (58).

“DOComas” benignos têm sido reportados ocasionalmente (57). Apresentam-se basicamente com quadro de hipermineralocorticismo e sem alteração dos níveis de cortisol ou sua responsividade ao estímulo pelo ACTH. Este dado reforça a suspeita de que, em adição ao ACTH, exista um regulador separado da via não 17-hidroxilada da ZF, responsável pela formação de DOC (9,57).

## 2. Carcinoma Adrenal Produtor de Andrógenos

O carcinoma adrenocortical produtor de andrógenos é outra condição associada com excesso de atividade MC devido ao excesso de DOC. É uma entidade não tão incomum em crianças, especialmente na região sudeste do Brasil. Um estudo com oito pacientes (quatro crianças) com carcinoma adrenal produtor de andrógenos mostrou que, com exceção do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S), todos os outros andrógenos plasmáticos estavam significativamente elevados, especialmente a androstenediona (59).

À semelhança da deficiência da 11 $\beta$ -hidroxilase, os únicos dois esteróides consistentemente elevados, além dos andrógenos, são DOC e o composto S. Cortisol pode, também, apresentar-se moderadamente elevado em alguns pacientes, mas sem qualquer impacto sobre o quadro clínico. Em contraste, os esteróides da ZG, aldosterona e 18-OHB, encontram-se ambos significativamente reduzidos, em consequência da supressão da renina (59,60).

O principal mecanismo sugerido para explicar a inibição da 11 $\beta$ -hidroxilase nesses tumores adrenocorticais virilizantes (e, curiosamente, também nos feminilizantes) decorre da produção maciça de andrógenos (e/ou estrógenos) agindo na mitocôndria da célula como pseudo-substratos para o citocromo P450c11 $\beta$  (responsável pelas hidroxilações nas posições C-11 $\beta$  e C-18). A inibição desta atividade enzimática resulta no bloqueio da produção de B e cortisol, enquanto seus precursores imediatos, respectivamente DOC e S, são liberados para a circulação em concentrações elevadas. Desta maneira, hipertensão do tipo MC é manifestação relativamente comum nestes pacientes (frequentemente crianças e adolescentes), que podem ser tratados, além da cirurgia, com doses elevadas de SPL, para correção da hipocalcemia e da hipertensão arterial.

## HIPERDEOXCORTICOSTERONISMO SECUNDÁRIO AO ACTH (quadro 1)

### 1. Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase (D11 $\beta$ -OH)

A D11 $\beta$ -OH impede a síntese de cortisol, com elevação do ACTH e estímulo do córtex adrenal, resultando na hipersecreção de 11-deoxicortisol (composto S) e DOC. Mesmo em excesso, o composto S não inibe a secreção de ACTH, que adicionalmente estimula a produção de andrógenos, levando à virilização, à semelhança da D21-OH (60,61). Assim, recém-nascidos 46,XX apresentam genitália ambígua e pseudo-hermafroditismo feminino e os 46,XY, macrogenitossomia precoce. Quando associado à hipertensão arterial e à hipocalcemia (resultantes do

excesso de DOC), este tipo de hiperandrogenismo caracteriza a D11 $\beta$ -OH.

Várias mutações têm sido identificadas no gene *CYP11B1*, responsável pela codificação da 11 $\beta$ -OH: mutações de ponto (50,62), *frameshift* (63) e *nonsense* (64). Na forma clássica da D11 $\beta$ -OH, a atividade enzimática está abolida, não havendo correlação entre o genótipo e a expressão fenotípica da doença. A caracterização de polimorfismos no locus do *CYP11B1* poderá trazer novas informações sobre seu papel na doença hipertensiva "primária" ou essencial (51).

O tratamento da D11 $\beta$ -OH consiste na reposição GC, suprimindo a hipersecreção de ACTH, o hiperandrogenismo e o excesso de DOC. No início do tratamento pode ocorrer perda de sódio, resultado da inabilidade da ZG em sintetizar prontamente aldosterona, obrigando a adição temporária de MC ao esquema terapêutico. Outras drogas, como SPL, amilorida ou bloqueadores de canais de cálcio, podem ser necessárias na hipertensão mais refratária (47,48).

### 2. Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 17 $\alpha$ -Hidroxilase (D17 $\alpha$ -OH)

Diferente da D11 $\beta$ -OH, virilização nunca ocorre na D17 $\alpha$ -OH, independente do sexo genético, embora hipertensão e hipocalcemia (também devidos ao excesso de DOC) sejam características comuns. A quase totalidade dos pacientes com D17 $\alpha$ -OH, sejam geneticamente femininos ou masculinos, são fenotipicamente femininos. Os indivíduos afetados 46,XY são, por isso, caracterizados como pseudo-hermafroditas masculinos. O diagnóstico é estabelecido somente no período pós-puberal pela presença de amenorréia primária, ausência de desenvolvimento de características sexuais secundárias e proporções eunucóides (hipogonadismo hipergonadotrófico), associada à hipertensão arterial e alcalose hipocalcêmica (65). Sem o controle pelo *feedback* negativo, as gonadotrofinas estão elevadas, em níveis de menopausa. O bloqueio na síntese de cortisol resulta em excesso de ACTH e estímulo da via não 17-hidroxilada da ZF, produzindo DOC, 18-OHDOC, B e 18-OHB em abundância. O excesso de DOC suprime o SRA e, em consequência, a produção de aldosterona (61,66).

A ocorrência da D17 $\alpha$ -OH, habitualmente dada como muito rara, é mais frequente do que aparenta. Nossa experiência (65,67), empregando inquérito realizado em vários Centros Médicos do Brasil, mostra uma frequência relativa senão maior pelo menos semelhante à da D11 $\beta$ -OH (em torno de 2,4%), classicamente considerada a segunda forma mais comum de HAC.

Num grupo de 32 pacientes brasileiros com D17 $\alpha$ -OH, a mediana dos níveis pressóricos foi de 140x100 mmHg, com níveis séricos de potássio variando de 1,8 a 4,1 mEq/l. Os níveis de progesterona e de gonadotrofinas são bastante elevados, contrastando com níveis reduzidos de cortisol e esteróides sexuais. Em todos, o diagnóstico foi confirmado pelas concentrações elevadas de DOC, 18-OHDOC, B e 18-OHB.

A D17 $\alpha$ -OH é transmitida por herança autossômica recessiva, e seu gene, *CYP17*, localiza-se no cromossomo 10 (10q24-q25) (68). Até o momento, foram descritas 30 diferentes mutações em várias famílias, incluindo pequenas inserções (68,69), deleções de codons simples (70), duplicações de até 7 pares de bases (68), e apenas um caso de grande deleção com inserção de DNA não homólogo (71). Quatro novas mutações foram recentemente detectadas nas 18 famílias brasileiras estudadas (Costa-Santos, Kater & Auchus, dados não publicados).

À semelhança de outras formas de HAC, o tratamento da D17 $\alpha$ -OH implica em reposição GC. Usualmente, hipertensão e hipocalcemia são rapidamente corrigidas, podendo necessitar da adição de SPL ou outros anti-hipertensivos. Além disso, pacientes de ambos os sexos são criados como mulheres, devendo receber a partir da puberdade, terapia de reposição com estrógenos (e, ocasionalmente, esteróides anabolizantes), objetivando complementar a feminização e proporcionar adequada massa mineral óssea. Orquiectomia é obrigatória no

paciente genotipicamente masculino, criado no sexo feminino.

## HIPERCORTISOLISMO PRIMÁRIO OU SECUNDÁRIO

### 1. Síndrome de Cushing

Foge ao escopo deste artigo discorrer mais detalhadamente sobre a síndrome de excesso endógeno de cortisol. Basta, talvez, mencionar que na síndrome de Cushing primária, decorrente de carcinoma adrenal, os níveis de cortisol são bastante elevados e, freqüentemente, se acompanham de excesso de outros esteróides, especialmente DOC. Nos casos dependentes de ACTH (doença de Cushing e síndrome do ACTH ectópico) os níveis de cortisol também se acompanham de excesso de DOC, desta vez pelo estímulo da via não 17-hidroxilada da ZF pelo ACTH (2,11,48). Além do hiperDOCismo associado, os níveis de cortisol podem ser tão elevados que ultrapassam a capacidade da enzima 11 $\beta$ -HSD em metabolizá-lo adequadamente, permitindo seu acesso ao receptor MC.

Em qualquer destas situações, tanto o hipercortisolismo como o hiperDOCismo são responsáveis pelo quadro de hipertensão arterial e, algumas vezes, de hipocalcemia. Aldosterona está habitualmente reduzida, embora APR não esteja necessariamente suprimida. A prevalência da síndrome de Cushing (especialmente o carcinoma adrenal e a doença hipotálamo-hipofisária) como causa de hipertensão arterial na criança e no adolescente não é desprezível.

**Quadro 3.** Características clínicas e bioquímicas de algumas condições de origem primariamente não adrenal que simulam ou efetivamente apresentam envolvimento adrenocortical.

| Doenças   | Principais Características          |             |        |              | Etiologia  |
|---|-------------------------------------|-------------|--------|--------------|--|
|   | Clínicas                            | Bioquímicas |        |              |  |
|   |                                     | Aldosterona | Renina | Cortisol/DOC |  |
| Síndrome de Resistência Familiar ao Cortisol                        | Hipertensão, Hipo ou Normocalcemia  | ↓           | ↓      | ↑            | Redução na afinidade e/ou deficiência de receptores celulares para o cortisol  |
| Síndrome do Excesso Aparente de Mineralocorticóides (SEAM)          | Hipertensão, Alcalose, Hipocalcemia | ↓           | ↓      | Normal       | Forma congênita: deficiência de 11 $\beta$ -HSD, protetor do receptor MC e responsável pela conversão de cortisol em cortisona. Gene no cromossomo 16q22 |
| Pseudo-Hiperaldosteronismo (Síndrome de Liddle)                     | Hipertensão, Alcalose, Hipocalcemia | ↓           | ↓      | Normal       | Tubulopatia renal com hiperatividade da bomba de Na/K (proteína Gs)  |
| Pseudo-Hipoaldosteronismo Tipo II (Síndrome de Arnold-Healy-Gordon) | Hipertensão, Acidose, Hipercalemia  | ↓           | ↓      | Normal       | (Desconhecida) Tubulopatia renal com hiperabsorção proximal de NaCl  |

## 2. Síndrome de Resistência Periférica ao Cortisol (quadro 3)

A síndrome de resistência periférica à ação do cortisol é uma entidade rara, descrita em poucas famílias, sendo seis delas reportadas numa única publicação (72). Hipertensão arterial severa, hipocalemia e supressão do SRA estão associados com níveis plasmáticos e urinários elevados de cortisol, mas sem outras manifestações clínicas. Nesta condição, os receptores periféricos para GC (receptor tipo II, rGCII), estão reduzidos em número e afinidade (72), com alterações da termolabilidade e/ou da interação receptor-DNA (73). Pela ausência de *feedback* efetivo, os níveis elevados de ACTH estimulam ainda mais a produção de cortisol que, entretanto, não produz manifestações clínicas da síndrome de Cushing. O estímulo prolongado do ACTH sobre a via não 17-hidroxilada da ZF resulta em excesso de DOC e B, produzindo hipertensão, hipocalemia, supressão do SRA e da secreção de aldosterona (72). Os andrógenos adrenais são também estimulados pelo excesso de ACTH, levando a sinais de precocidade sexual na criança (72). Paradoxalmente, o tratamento consiste da administração de doses relativamente elevadas de dexametasona, para suprimir a secreção de ACTH.

Além dos casos de resistência generalizada, vários outros de resistência localizada ao cortisol têm sido descritos, em associação com asma, AIDS, certas leucemias e carcinoma de pequenas células. A clonagem e seqüenciamento do DNA de indivíduos afetados mostram mutações (substituição, deleção, mutações de ponto) no gene do receptor GC (73,74).

## 3. Síndrome do Excesso Aparente de Mineralocorticóides (SEAM) (quadro 3)

### 3A. Deficiência Congênita de 11 $\beta$ -Hidroxisteróide Desidrogenase (11 $\beta$ -HSD) Tipo II

A SEAM é uma forma incomum de hiperatividade MC, caracterizada por hipertensão, hipocalemia e supressão da APR sem, contudo, apresentar produção excessiva de MC (75). Embora aldosterona e DOC estejam reduzidos ou normais, a hipertensão é tipicamente MC uma vez que facilmente controlada pela restrição salina e/ou pela administração de SPL.

Até recentemente, menos de 30 pacientes com SEAM tinham sido reportados na literatura. Exceto por três adultos jovens, os demais pacientes eram crianças de no máximo 11 anos de idade, com uma mediana de quatro anos. Os achados clínicos são muito consistentes nos afetados: todos mostravam-se doentes desde o período neonatal com sintomas típicos

durante os primeiros anos de vida, de sede, poliúria e polidipsia, secundários ao diabetes *insipidus* nefrogênico e à hipocalemia. Apresentam também vômitos, desidratação, perda de apetite, dificuldade para sobreviver e retardo de crescimento. A pressão arterial mostra-se consistentemente elevada, usualmente atingindo níveis críticos, levando-se em consideração que se trata de crianças pequenas. Como consequência dessa forma severa de hipertensão precoce, várias complicações já se encontram presentes quando estas crianças são vistas pela primeira vez: retinopatia, cardiomegalia e nefropatia com insuficiência renal incipiente são achados comuns, assim como nefrocalcinose e presença de cistos renais resultantes da hipocalemia crônica. Cerca de 1/3 desses pacientes já haviam falecido por ocasião da revisão destes dados. O painel dos eletrólitos séricos é clássico do HAP: sódio normal ou elevado e níveis de potássio usualmente abaixo de 3,0meq/l. A APR pode estar normal em alguns, mas na maioria dos pacientes encontra-se suprimida.

Considerando que o cortisol tem a mesma afinidade que a aldosterona pelo receptor MC, a ação da 11 $\beta$ -HSD tipo II no rim impede que o receptor MC seja literalmente inundado pela enorme quantidade de cortisol circulante (1000 vezes mais do que a aldosterona na sua forma total e 200 vezes mais, na sua forma livre). Se o cortisol não fosse convertido para o seu metabólito inativo, cortisona, a ativação do receptor MC produziria um estado de hiperatividade MC resultante da excessiva retenção de sódio e fluidos.

O bloqueio na oxidação do cortisol para formar cortisona é a anormalidade primária do SEAM (4,6,75). Assim, o diagnóstico baseia-se no aumento da relação dos metabólitos urinários de cortisol sobre os de cortisona (normalmente igual a 1) (75) e/ou da relação cortisol:cortisona plasmática. A 11 $\beta$ -HSD tipo II está presente no fígado, rins, glândulas salivares, sudoríparas e mucosa intestinal. Sua deficiência, no fígado, retarda o metabolismo do cortisol e aumenta sua meia-vida biológica, reduzindo sua taxa de produção em presença de níveis circulantes normais. A inabilidade de oxidar o cortisol ocorre também nos túbulos contornados distais e coletores dos rins (76); a deficiência desta enzima deixa o receptor MC renal desprotegido, permitindo sua ocupação pelo cortisol (6); quando em condições normais, a conversão periférica de cortisol para cortisona permite que o receptor aceite prioritariamente a aldosterona como MC efetivo (7).

A enzima 11 $\beta$ -HSD tipo II é produto de um gene localizado no cromossomo 16q22 (76). Em oito famílias analisadas, foram descritas sete mutações de

ponto neste gene (77) e estudos funcionais *in vitro* confirmaram a inabilidade de conversão do cortisol para cortisona (78), com atividade enzimática variando de zero a 53% (79) e com boa correlação do genótipo com a expressão fenotípica dos casos.

### 3B. Inibição da 11 $\beta$ -Hidroxiesteróide Desidrogenase (11 $\beta$ -HSD) Tipo II

O alcaçuz é um extrato aquoso obtido da raiz da glabara cujo ingrediente ativo é o ácido glicirretínico, derivado do ácido glicirrizínico. A ingestão de grandes quantidades de extrato de alcaçuz, ou sua deglutição excessiva por mascadores de tabaco, pode produzir hipertensão arterial com retenção de sódio e perda renal de potássio.

O mecanismo de ação MC do ácido glicirretínico consiste na inibição da 11 $\beta$ -HSD tipo II, responsável pela metabolização do cortisol. Recentemente, demonstrou-se que o efector desta ação é um metabólito do ácido glicirretínico - 3 $\beta$ -D-monoglucoronilglicirretínico (80).

Outra substância com ação semelhante ao extrato de alcaçuz é a carbenoxolona (hemissuccinato do ácido glicirretínico), um fármaco utilizado no passado para tratamento anti-ulceroso (10,62). Sua utilização por períodos prolongados associava-se com hipertensão MC, cuja reversão ocorre semanas após a descontinuação da droga.

## CONSERVAÇÃO RENAL INAPROPRIADA DE SÓDIO

### 1. Pseudo-Hiperaldosteronismo Primário: Síndrome de Liddle

Esta condição, descrita por Grant Liddle e cols. em 1963, é caracterizada por hipertensão arterial, hipocalemia, alcalose metabólica e supressão da APR, assemelhando-se ao HAP. Paradoxalmente, apresenta níveis reduzidos ou ausentes de aldosterona, daí resultando a denominação de pseudoaldosteronismo primário (2,48). Trata-se de uma tubulopatia renal geneticamente determinada na qual a bomba de sódio/potássio das porções distais do túbulo encontra-se continuamente ativada independente da presença de mineralocorticóides (quadro 3).

O padrão de herança genética numa grande família descrita é o de uma doença autossômica dominante. Este padrão já foi identificado em várias outras famílias e em casos esporádicos. Embora esta condição sugira a possibilidade de produção excessiva de outro mineralocorticóide para explicar as manifestações clínicas, diferentemente das síndromes com excesso de DOC

e mesmo do SEAM, a administração de antagonistas MCs (SPL) não corrige nem a hipertensão nem a hipocalemia. Além disso, o uso de bloqueadores da esteroidogênese adrenocortical, como a metirapona (que inibe tanto a 11 $\beta$ - como a 18-hidroxições dos precursores da aldosterona), não produz qualquer efeito benéfico. Em contraste, administração de um outro diurético poupador de potássio (não antagonista da aldosterona), triantereno (e também amilorida), é extremamente efetivo em corrigir as anormalidades. Por esta razão, foi proposto como causa para a anormalidade primária na síndrome de Liddle, um aumento MC-independente da reabsorção de sódio no túbulo renal. Recentemente, ficou estabelecido que pacientes com esta condição tinham um defeito na subunidade  $\beta$  ou  $\gamma$  (no domínio intra-citoplasmático) do canal de Na<sup>+</sup> epitelial, que resulta em ativação constitutiva deste canal (81). Uma vez que tanto amilorida como triantereno são inibidores relativamente específicos deste sítio tubular, o tratamento com estes agentes corrige as anormalidades eletrolíticas e normaliza a pressão arterial.

### 2. Pseudo-Hipoaldosteronismo Tipo II: Síndrome de Arnold-Healy-Gordon

Esta é uma síndrome rara, na qual hipertensão se associa não com hipo mas com hipercalemia, acidose metabólica hiperclorêmica, supressão de renina e níveis reduzidos de aldosterona, associada com função renal normal (quadro 3). Esta condição é distinta do pseudo-hipoaldosteronismo tipo I ou síndrome de resistência periférica à aldosterona, dita forma clássica ou tipo infantil, cujas manifestações clínicas incluem perda renal de sódio, hipercalemia, acidose, mas níveis elevados de renina e aldosterona. (2,11) O defeito primário da síndrome de Arnold-Healy-Gordon resulta num aumento da avidéz reabsortiva por cloretos no nefron distal. Este fenômeno leva a uma limitação MC-dependente da secreção de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, em troca por Na<sup>+</sup>, resultando em hipercalemia e acidose e, também, em aumento da reabsorção distal de NaCl, resultando em hiperclorêmia, expansão de volume e hipertensão. Este distúrbio hidro-eletrolítico, definido como "shunt de cloretos", responde à restrição dietética de NaCl e/ou à administração de diuréticos cloruréticos, como os tiazídicos ou furosemida, resolvendo a hipercalemia e a acidose nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Sadowski RH, Falkner B. Hypertension in pediatric patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:305-15.
2. Dluhy RG, Williams GH. Endocrine Hypertension. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds.

- Williams Textbook of Endocrinology**. 9<sup>th</sup> ed, WB Saunders: Philadelphia, 1998, p.729-49.
3. Gomez-Sanchez CE, Montgomery M, Ganguly A. Elevated urinary excretion of 18-oxocortisol in glucocorticoid-suppressible aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:1022-4.
  4. Ulick S, Chu MD. Hypersecretion of a new corticosteroid, 18-hydroxycortisol, in two types of adrenocortical hypertension. **Clin Exp Hypertens** 1982;A4:1771-7.
  5. Funder JW, Pearce PT, Smith R. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. **Science** 1988;242:583-5.
  6. Stewart PM, Corrie JET, Shackleton CHL. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: a defect in the cortisol:cortisone shuttle. **J Clin Invest** 1988;82:340-9.
  7. Arriza JL, Weinberger C, Cerelle G. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. **Science** 1987;237:268-71.
  8. Edwards CRW, Stewart PM, Burt D et al. Localization of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. **Lancet** 1988;2:986-9.
  9. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. The regulation of the 17-deoxy steroids in man. **Endocrine Res** 1989;15:183-201.
  10. Ganguly A. Primary aldosteronism. **N Engl J Med** 1998;339:1828-34.
  11. Biglieri EG, Kater CE, Ramsay DJ. Endocrine Hypertension. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. **Basic and Clinical Endocrinology**. 4<sup>th</sup> ed, Appleton:East Norwalk, 1994, p.347-69.
  12. Conn JW. Presidential address: Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. **J Lab Clin Med** 1955;45:3-17.
  13. Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary aldosteronism and secondary hypertension studies in random population sample. **Br Med J** 1976;2:554-6.
  14. Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ et al. Clinical, biochemical and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. **Am Heart J** 1978;95:375-88.
  15. Danielson M, Dammström BG. The prevalence of secondary curable hypertension. **Acta Med Scand** 1981;209:451-5.
  16. Streeten DHP, Tomycz N, Anderson GH Jr. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. **Am J Med** 1979;67:403-13.
  17. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1994;21:315-8.
  18. Widimsky Jr J, Dvorakova J, Kopecka J. Is primary hyperaldosteronism the most frequent form of secondary hypertension? **Cor Vasa** 1996; 38:239-42.
  19. Anwar YA, White WB, Mansoor GA. Hyperaldosteronism is a common cause of secondary hypertension missed by primary care physicians and associated with normokalemia. **Am J Hypertens** 1998;11:199A.
  20. Fraser R, Murray GD, Connel JMC. Conn's syndrome: no longer a needle in haystack? **Clin Endocrinol** 1998;6:709-10.
  21. Lim PO, Rodgers P, Cardale K. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. **Lancet** 1999;353:40.
  22. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. **Arch Intern Med** 1993;153:2125-9.
  23. Zipser RD, Speckart PF. "Normotensive" primary aldosteronism. **Ann Intern Med** 1978;88:655-6.
  24. Lins P-E, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986; 113:564-9.
  25. Massien-Simon C, Battaglia C, Chatellier G. Primary aldosteronism: diagnostic and prognostic value of potassium, renin, aldosterone and the aldosterone/renin ratio. **Presse Med** 1995;24:1238-42.
  26. Agarwala S, Mitra DK, Bhatnagar V, Menon PS, Gupta AK. Aldosteronoma in childhood: a review of clinical features and management. **J Pediatr Surg** 1994;29:1388-91.
  27. Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. **Can Med Assoc J** 1966;95:1109-20.
  28. New MI, Oberfield SE, Levine LS. Autosomal dominant transmission and absence of HLA linkage in dexamethasone suppressible hyperaldosteronism. **Lancet** 1980;i:550-1.
  29. Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: pre-operative recognition and course in three cases. **Ann Intern Med** 1984;101:316-21.
  30. Todesco S, Terribile V, Borsatti A et al. Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. **J Clin Endocrinol Metab** 1975;41:809-19.
  31. Biglieri EG, Kater CE, Arteaga E. Primary aldosteronism is comprised of primary adrenal hyperplasia and adenoma. **J Hypert** 1984;2[suppl 3]:259-61.
  32. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension. **J Steroid Biochem** 1989;32:199-204.
  33. Irony I, Kater CE, Biglieri EG. Correctable subsets of primary aldosteronism: Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. **Am J Hypert** 1990;3:576-82.
  34. Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM. Angiotensin-responsive aldosterone producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism or low renin essential hypertension. **J Hypert** 1987;5[suppl 5]: S103-6.
  35. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. **Am J Hypertens** 1991;4:786-91.
  36. Torpy DJ, Gordon RD, Lin J-P. Familial hyperaldosteronism type-II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3214-8.

37. Torpy DJ, Gordon RD, Stratakis CA. Linkage analyses of familial hyperaldosteronism type II: absence of linkage to the gene encoding the angiotensin II receptor type 1. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1046.
38. Gregoire JR. Adjustment of the osmostat in primary aldosteronism. **Mayo Clin Proc** 1994;69:1108-10.
39. Robert V, Heymes C, Silvestre JS. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. **Hypertension** 1999;33:981-6.
40. Young Jr WF. Primary aldosteronism: Update on diagnosis and treatment. **Endocrinologist** 1997;7:213-21.
41. Arteaga E, Klein R, Biglieri EG. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. **Am J Med** 1985;79:722-9.
42. Sheaves R, Goldin J, Rezneck RH. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. **Eur J Endocrinol** 1996;134:308-13.
43. Doppman JL, Gill JR Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. **Radiology** 1996;198:309-12.
44. Miles JM, Wahner HW, Carpenter PC et al. Adrenal scintiscanning with NP-59, a new radioiodinated cholesterol agent. **Mayo Clin Proc** 1979;54:321-7.
45. Prinz RA. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. **Arch Surg** 1995;130:489-92 (discussion 492-4).
46. Weisnagel SJ, Gagner M, Breton G. Laparoscopic adrenalectomy. **Endocrinologist** 1996;6:169-78.
47. Nadler JL, Hsueh W, Horton R. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:896-9.
48. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. **Lancet** 1999;353:1341-7.
49. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. **Endocrinol Clin North Am** 1994;23:285-97.
50. Curnow KM, Slutsker L, Vitel J. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993;90:4552-6.
51. Skinner CA, Yousaf N, Honour JW. Characterization of polymorphisms at the 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1) locus. **Ann Hum Genet** 1998;62:181-3.
52. Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. **Mol Endocrinol** 1991;5:1513-22.
53. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M. A chimaeric 11 $\beta$ -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. **Nature** 1992;355:262-5.
54. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. **Nat Genet** 1992;2:66-74.
55. MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid-remediable aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4328-31.
56. Gordon RD, Stowasser M, Klemm AS. Primary hyperaldosteronism – some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. **Steroids** 1995;60:35-41.
57. Irony I, Biglieri EG, Perloff D. Pathophysiology of deoxycorticosterone secreting adrenal tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:836-40.
58. Powell-Jackson JD, Calin A, Fraser R. Excess deoxycorticosterone secretion from adrenocortical carcinoma. **Br Med J** 1974;2:32-44.
59. Kater CE, Czepielewski MA, Biglieri EG. Androgen- and estrogen-producing adrenocortical tumors causing hypertension. In: Biglieri EG, Melby JC, eds. **Endocrine Hypertension**. New York: Raven Press, 1990, p195-206.
60. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Adrenocortical Forms of Human Hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. **Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management**. 3<sup>rd</sup> ed, Raven Press:New York, 1990, p1609-23.
61. Kater CE, Biglieri EG. Distinctive plasma aldosterone, 18-hydroxycorticosterone and 18-hydroxydeoxycorticosterone profile in the 21-, 17 $\alpha$ -, and 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency types of congenital adrenal hyperplasia. **Am J Med** 1983;75:43-8.
62. White PC, Dupont J, New MI. A mutation in CYP11B1 (Arg 448 $\rightarrow$ His) associated with steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. **J Clin Invest** 1991;87:1664-7.
63. Helmberg A, Ausserer B, Kofler R. Frame shift by insertion of 2 base pairs in codon 394 of CYP11B1 causes congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1278-81.
64. Naiki Y, Kawamoto Y. A nonsense mutation (TGG [Trp<sup>116</sup>]  $\rightarrow$ TAG [stop]) in CYP11B1 causes steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1677-82.
65. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1994;23:341-57.
66. Kater CE, Biglieri EG, Brust N. The unique patterns of plasma aldosterone and 18-hydroxycorticosterone concentrations in the 17-hydroxylase deficiency syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;55:295-302.
67. Santos MC, Kater CE. Estudo de frequência de hiperplasia adrenal congênita em centros de referência médica do Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:385-92.
68. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. **Endocrine Rev** 1991;12:91-108.
69. Fardella CE, Hum DW, Homoki J. Point mutation of Arg440 to His in cytochrome P450c17 causes severe 17-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:160-4.
70. Laflamme N, Leblanc JF, Milloux J. Mutation R96W in cytochrome P450c17 gene causes combined 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17-20-lyase deficiency in two French Canadian patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:264-8.

71. Biason A, Mantero F, Scaroni C. Deletion within the *CYP17* gene together with insertion of foreign DNA is the cause of combined complete 17-hydroxylase / 17,20 lyase deficiency in an Italian patient. **Mol Endocrinol** 1991;5:2037-45.
72. Lamberts SWJ, Koper JW, Biemond P. Cortisol receptor resistance: The variability of its clinical presentation and response to treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:313-7.
73. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wasleigh SD. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:683-8.
74. Hurley DM, Accilli D, Stratakis CA. Point mutation causing a single amino acid substitution on the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. **J Clin Invest** 1991;87:680-6.
75. Shackleton CHL, Stewart PM. The hypertension of the apparent mineralocorticoid excess (AME) syndrome. In: Biglieri EG. **Endocrine Hypertension**. Raven Press:New York, 1990; p155-73.
76. Krozowski Z, Maguire JA, Stein-Oakley NA. Immunohistochemical localization of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme in human kidney and placenta. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2203-9.
77. Wilson RC, Harbison MD, Krozowski ZS. Several homozygous mutations in the gene for 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3145-50.
78. Obeyesekere VR, Ferrari P, Andrews RK. The R337C mutation generates a high Km 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme in a family with apparent mineralocorticoid excess. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3381-3.
79. White PC, Mune T, Rogerson FM. Molecular analysis of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and its role in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. **Steroids** 1997;62:83-8.
80. Kato H, Kanaoka M, Yano S. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1929-33.
81. Shimkets RA. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the  $\beta$  subunit of the epithelial sodium channel. **Cell** 1994;79:407-11.

**Endereço para correspondência:**

Claudio E. Kater  
Laboratório de Esteróides  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia  
Departamento de Medicina, UNIFESP  
Rua Pedro de Toledo, 781 - 13º andar  
04039-032 São Paulo, SP  
Fax: (011) 5579-0095  
e.mail: kater@endocrino.epm.br