

## *Hiperplasia Congênita das Supra-Renais por Deficiência da 21-Hidroxilase: Altura Final de 27 Pacientes Com a Forma Clássica*

*Sofia H.V. Lemos-Marini  
Gil Guerra-Júnior  
André M. Morcillo  
Maria Tereza M. Baptista  
Luciana O. Silva  
Andréa T. Maciel-Guerra*

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a altura final (AF) de pacientes com hiperplasia supra-renal congênita e investigar fatores de melhor prognóstico de altura. **Metodologia:** Estudamos 13 pacientes perdedores de sal (PS) e 14 virilizantes simples (VS). AF e altura-alvo (AA) foram transformadas em escores z. Os dados foram analisados de acordo com sexo, variante clínica, idade do início do tratamento e duração do tratamento até AF. **Resultados:** O zAF (n= 27) foi  $-1,57 \pm 1,01$ . Houve diferença entre AF ( $-1,50 \pm 1,03$ ) e AA ( $-0,78 \pm 0,84$ ) (n= 25,  $p < 0,001$ ). Não houve diferença quanto a sexo, variante e início do tratamento, embora PS e pacientes com terapia precoce tivessem tendência a melhor AF; houve diferença ( $p = 0,018$ ) entre a estatura de pacientes que atingiram a AF com menos de 5 anos de tratamento ( $-2,49 \pm 1,03$ ) em relação àqueles tratados por mais de 10 anos ( $-1,21 \pm 0,88$ ). **Conclusão:** Houve comprometimento na AF, e melhor prognóstico parece depender principalmente de diagnóstico e tratamento precoces. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49/6:902-907)

**Descritores:** Estatura; Crescimento; Esteróide 21-hidroxilase/deficiência; Hiperplasia supra-renal, Congênita; Glândulas supra-renais

### ABSTRACT

**Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: Final Height in 27 Patients With the Classical Form.**

**Objective:** To determine final height (FH) in congenital adrenal hyperplasia (CAH) patients and investigate conditions allowing better height outcome. **Methodology:** 13 salt-wasting (SW) and 14 simple virilizing (SV) patients were studied. FH and target height (TH) were transformed into standard deviation score (z). Data were analyzed according to sex, clinical form, age at treatment onset and length of treatment before attaining FH. **Results:** zFH (n= 27) was  $-1.57 \pm 1.01$ . FH ( $-1.50 \pm 1.03$ ) was below TH ( $-0.78 \pm 0.84$ ) (n= 25,  $p < 0.001$ ). FH has not differed according to sex, clinical form and age at therapy onset although there was a trend towards better FH in SW patients and in early treated cases; there was significant difference ( $p = 0.018$ ) between patients treated for less than 5 years ( $-2.49 \pm 1.03$ ) and those accompanied longer than 10 years ( $-1.21 \pm 0.88$ ) before attaining FH. **Conclusions:** There was a FH impairment and adult height improvement seems to depend mainly on early diagnosis and treatment. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:902-907)

**Keywords:** Height; Growth; Steroid 21-hydroxylase/deficiency; Adrenal hyperplasia, Congenital; Adrenal glands

*Unidade de Endocrinologia  
Pediátrica (SHVL-M, GG-J,  
AMM, MTMB, LOS),  
Departamento de Pediatria/Ciped  
e Departamento de Genética  
Médica (ATM-G), Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas  
(UNICAMP), SP.*

*Recebido em 04/10/04  
Revisado em 27/04/05  
Aceito em 15/07/05*

**A** HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS (HCSR) é um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, caracterizadas por atividade reduzida ou ausente de uma das cinco enzimas envolvidas na síntese do cortisol, o que leva à redução nas concentrações de cortisol

plasmático e concentrações cronicamente elevadas de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Mais de 90% dos casos de HCSR ocorrem devido a um defeito na 21-hidroxilação devido a mutações no gene da 21-hidroxilase – *CYP21* (1), levando a diminuição na produção de cortisol e aldosterona e aumento das concentrações de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e andrógenos.

A HCSR por deficiência da 21-hidroxilase (HCSR-21) é dividida em duas formas. A clássica (HCSR-21C) – mais grave, é caracterizada por virilização intra-útero no sexo feminino e pseudopuberdade precoce no masculino. A forma mais leve é chamada não clássica, e os sinais clínicos de hiperandrogenismo ocorrem mais tardiamente (2). A forma clássica, por sua vez, subdivide-se nas variantes: perdedora de sal (PS), em que a perda de sal por deficiência de aldosterona leva a baixo ganho de peso, vômitos, hiponatremia, hiperpotassemia, elevação da renina e choque hipovolêmico, e não perdedora de sal (NPS) ou virilizante simples (VS).

O hiperandrogenismo provoca não somente a virilização pós-natal em ambos os sexos, mas também aumento do crescimento e avanço da idade óssea, podendo resultar em altura final inferior à esperada de acordo com a altura dos pais (3).

O tratamento da HCSR-21C consiste na administração de glicocorticóide, que atuará reduzindo a produção excessiva de ACTH e o hiperandrogenismo, associado a um retentor de sal (desoxicorticosterona ou fludrocortisona) nos casos perdedores de sal. Os objetivos primários do tratamento incluem a promoção de crescimento normal com desenvolvimento adequado da puberdade, permitindo aos pacientes atingir altura final compatível com seu potencial genético. A dose do glicocorticóide deve ser suficiente para suprimir a hiperprodução androgênica sem produzir efeitos devidos a hipercortisolismo, como retardo do crescimento e atraso da idade óssea. O tratamento de crianças com HCSR-21C continua sendo um desafio, pois um balanço adequado entre estes dois extremos é difícil de ser atingido, ocorrendo frequentemente períodos de hiperandrogenismo decorrente de tratamento inadequado, hipercortisolismo iatrogênico ou ambos, o que costuma levar à baixa estatura na vida adulta (4).

A sobrevivência dos pacientes com HCSR-21C decorrente do início da terapia com cortisona desde a década de 1950 transformou a altura adulta em importante parâmetro a ser atingido (5). Nos anos seguintes, muitos autores relataram baixa estatura em pacientes com HCSR-21C com um desvio padrão (z) médio de

AF de -2,0 ou mesmo abaixo deste limite (3, 6-9), o que provocou recomendações de novas estratégias de tratamento como associação de antiandrogênicos ou inibidores da aromatase (10).

Entretanto, uma recente meta-análise de trabalhos sobre crescimento em HCSR-21 (5) mostrou um zAF médio de -1,37 para o grupo total de pacientes com a variante clássica, indicando que estaturas compatíveis com o normal poderiam ser atingidas com o uso de terapias tradicionais. Os mesmos autores observaram, em sua própria casuística de pacientes que haviam alcançado a altura adulta, um zAF médio de -1,03 com uma diferença média entre o zAF e o z da altura alvo (zAA) de -0,94.

Tem-se buscado determinar a influência de diversos fatores sobre o crescimento e a AF de pacientes com HCSR-21C. Enquanto alguns autores associam a piora no crescimento com o uso de altas doses de glicocorticóides na infância e com a forma mais grave da doença, outros não encontram tal associação (5). Além disso, a melhor apresentação do glicocorticóide, a dose diária e o esquema de prescrição ainda continuam controversos (11).

Outros fatores que também podem influenciar o crescimento e a AF são: a idade de início da puberdade e o ganho puberal de altura (12).

Pacientes com diagnóstico tardio ou controle inadequado podem desenvolver puberdade precoce central comprometendo ainda mais a altura final. Alguns autores mostram que nestes pacientes o bloqueio da puberdade, com uso de análogo de depósito do LHRH, melhora o prognóstico de altura final (13,14).

Sabendo que pacientes NPS também podem apresentar discreta diminuição da síntese de aldosterona (15), o uso de fludrocortisona em todos os pacientes da forma clássica também tem sido preconizado para melhora da AF (14,16,17). Embora não se tenha encontrado diferenças no crescimento e AF de acordo com o genótipo, a análise genotípica pode, no futuro, representar uma ferramenta útil na escolha da terapia e melhora do prognóstico de altura (17).

Há crescentes evidências de que os fatores que podem conferir alguma vantagem quanto à altura adulta são diagnóstico precoce/início precoce de terapia e aderência adequada ao tratamento médico, e que, portanto, a detecção e o tratamento precoces por meio da triagem neonatal podem levar a melhores perspectivas de AF (5).

O objetivo deste estudo foi determinar a AF de pacientes com a forma clássica da HCSR-21 e investigar fatores que possam permitir melhor altura adulta nestes pacientes.

## PACIENTES E MÉTODOS

Nossa casuística compreendeu 27 pacientes (18 do sexo feminino e 9 do masculino) com HCSR-21C acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas (tabela 1). O tempo médio de seguimento foi  $12,3 \pm 5,5$  anos (variando entre 1,2 a 19,5 anos). Os pacientes foram avaliados a cada 3–6 meses, a partir da época do diagnóstico e até que a AF fosse alcançada (pacientes com idades ósseas maiores que 16 anos [18] e velocidade de crescimento menor que 0,5cm/ano, estimada por meio de duas medidas consecutivas tomadas com intervalo entre 6/12 meses).

A classificação dos pacientes como PS (13, 11 do sexo feminino [F] e 2 do masculino [M]) ou NPS (14, 7F:7M) baseou-se na presença ou ausência de sinais clínicos evidentes de perda de sal. O tratamento foi feito com glicocorticóide associado a substâncias reteroras de sal nos pacientes PS ou naqueles NPS com difícil controle ou atividade de renina plasmática alta.

Optamos, sempre que possível, pelo uso de hidrocortisona em doses que no primeiro ano de vida variaram entre 18 e 26mg/m<sup>2</sup>SC/dia, e após a fase de lactente, entre 13 e 21mg/m<sup>2</sup>SC/dia. A experiência clínica acumulada ao longo dos anos mostrou que o ajuste da dose poderia ser feito de acordo com as concentrações séricas de androstenediona e 17-hidroxiprogesterona, considerando sempre a aderência ao tratamento, a avaliação clínica, o crescimento e a evolução da idade óssea.

A média de idade na ocasião da determinação da AF foi  $16,5 \pm 2,8$  anos (11,6–20,6) no sexo masculino,  $16,7 \pm 3,0$  anos (11,5–22,7) no feminino e  $16,6 \pm 2,9$  anos no grupo como um todo. O tempo médio de seguimento dos pacientes PS foi  $15,6 \pm 3,4$  anos (variando entre 8,8 e 19,5 anos), e o dos NPS foi  $9,3 \pm 5,4$  anos (variando entre 1,2 e 19,5 anos).

Os pacientes foram agrupados de acordo com sexo, variante clínica da doença, idade de início do tratamento (antes ou após 18 meses) e duração do tratamento até atingir a AF (menos que 5 anos, entre 5 e 10 anos e mais que 10 anos).

**Tabela 1.** Sexo, variante clínica, idade em anos e idade óssea no início do tratamento, tempo de tratamento até a altura final, escore z da altura final e da altura-alvo, tipos de glico e mineralocorticóides utilizados na amostra de pacientes com HCSR-21C.

Id	Sexo	VC	IT	IO/IT	TT	zAF	zAA	Glico	Mineralo
1	F	NPS	1,4	2a	9,3	-2,42	-0,49	H/P	F
2	F	PS	0,1	—	16,3	-1,35	-0,23	H	D / F
3	F	NPS	11,1	16a	0,0	-0,66	-1,82	—	—
4	F	NPS	1,1	—	15,9	-0,90	-0,05	P/D/H	F
5	F	PS	0,1	—	13,6	0,45	-0,08	H	F
6	F	NPS	0,1	—	11,6	-0,78	0,65	H	F
7	F	PS	0,1	—	11,3	-2,32	-1,10	H	D / F
8	M	NPS	3,7	8a	11,7	-1,59	0,40	D/H	F
9	M	NPS	7,2	13a	8,9	-0,30	-0,81	P/H/P	—
10	M	NPS	7,6	11a6m	5,5	-1,46	-2,07	P/H	—
11	M	PS	0,1	—	16,1	-0,69	-0,20	H	D / F
12	F	PS	0,1	—	14,8	-2,04	-1,49	P/H	D / F
13	M	NPS	6,6	13a	3,9	-3,49	-0,74	H	—
14	F	PS	0,1	—	11,6	-1,93	-0,19	H	F
15	F	PS	0,1	—	15,5	-0,73	-0,80	D/H	D / F
16	M	NPS	7,7	13a6m	7,7	-1,75	-0,51	P/H	F
17	F	PS	4,2	8a	7,8	-2,19	—	P/H	F
18	F	PS	0,1	—	15,3	-0,58	-0,15	H	D / F
19	F	NPS	0,2	—	13,8	-2,42	-2,24	H	—
20	M	PS	0,1	—	13,8	-1,34	-1,09	P/H	D / F
21	F	PS	0,1	—	14,9	-1,99	-1,90	P/H	D / F
22	F	NPS	9,7	13a	0,0	-2,56	—	—	—
23	F	NPS	9,0	15a	2,3	-2,27	-2,18	P	—
24	F	PS	0,1	—	11,4	-1,64	-0,19	H	F
25	F	PS	1,4	—	14,8	0,49	0,05	P/D/H	F
26	M	NPS	7,1	13a	3,8	-2,54	-0,55	P/D	F
27	M	NPS	10,5	adulta	0,0	-3,45	-1,82	—	—

Id= identificador; VC= variante clínica; IT= idade no início do tratamento em anos  
IO/IT= idade óssea no início do tratamento; TT= tempo de tratamento até a altura final  
zAF= escore z da altura final (NCHS 2000); zAA= escore z da altura-alvo (NCHS 2000)  
Glico= glicocorticóides utilizados (H= hidrocortisona; P= prednisona; D= dexametasona)  
Mineralo= mineralocorticóides utilizados (D= desoxicorticosterona; F= fludrocortisona)  
(—) = não usado ou não disponível.

As alturas foram medidas em cm, e todas as aferições foram transformadas em desvios-padrão da média (z) de acordo com os dados do NCHS 2000 (19). Alturas de ambos os pais foram obtidas em 25 casos e utilizadas para cálculo da altura-alvo (AA) e do canal de crescimento (20) de cada paciente.

A análise estatística incluiu teste t para amostras independentes, teste t pareado, análise de variância (ANOVA), testes de Tukey e de Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS

No sexo masculino a média da AF foi  $163,3 \pm 8,1$ cm, variando entre 151,3 e 174,5cm, enquanto a média da AA foi  $170,8 \pm 5,4$ cm. No feminino, a média da AF foi  $153,9 \pm 6,3$ cm, variando entre 146,6 e 166,4cm e a média da AA foi  $158,9 \pm 5,5$ cm. Os resultados são apresentados na tabela 1.

Três pacientes identificados na tabela 1 pelos números 3, 22 e 27, já haviam atingido a altura final na ocasião do diagnóstico. Duas eram do sexo feminino (zAF de -0,66 e -2,56) e o outro do masculino (zAF= -3,45).

Um paciente (número 16) foi diagnosticado em outro Serviço aos 7,7 anos e encaminhado ao nosso após 11 meses de uso de prednisona e análogo de LHRH, ficando sua AF abaixo do limite inferior do

canal de crescimento (zAF= -1,75 e zAA= -0,51).

Pacientes do sexo masculino com a variante PS mediram  $169,3 \pm 3,3$ cm, e os com a variante NPS,  $161,5 \pm 8,3$ cm, enquanto a média da AF foi  $155,1 \pm 6,6$ cm em pacientes do sexo feminino PS e  $152,1 \pm 5,7$  naquelas com a forma NPS.

Quando o tratamento foi iniciado antes de 18 meses de idade, a média de AF foi  $154,8 \pm 6,4$ cm no sexo feminino e  $169,3 \pm 3,3$ cm no masculino. Por outro lado, quando a idade de início do tratamento foi  $\geq 18$  meses, a AF do sexo feminino (F) foi  $150,8 \pm 5,6$ cm e do masculino (M)  $161,5 \pm 8,4$ cm.

A AF esteve dentro do canal de crescimento em 16 casos (4M:12F) e abaixo de seu limite inferior em 9 casos (5M:4F). A tabela 2 mostra o escore z médio da altura final (zAF) e da altura-alvo (zAA), e a diferença entre o escore z médio da altura final e o escore z médio da altura-alvo (zAF-zAA), de acordo com sexo, variante clínica da doença, idade de início do tratamento e tempo de tratamento até a AF.

Considerando os 25 pacientes dos quais foi possível o cálculo da AA, a AF foi significativamente menor que a AA (zAA=  $-0,78 \pm 0,84$  e zAF=  $-1,50 \pm 1,03$ ;  $p < 0,001$ ). No entanto, a comparação das diferenças entre o escore z médio da altura final e o escore z médio da altura-alvo (zAF - zAA) não revelou nenhuma diferença estatística (tabela 2).

**Tabela 2.** Média e escore z da altura final (zAF), da altura-alvo (zAA) e da diferença entre zAF e zAA em relação a sexo, variante clínica da doença, idade de início do tratamento e duração do tratamento até atingir a altura final (AF).

HCSR	n	AF média $\pm$ DP	n	AA média $\pm$ DP	zAF - zAA média $\pm$ DP	
<b>Total</b>	27	-1,57 $\pm$ 1,01				
	25	-1,50 $\pm$ 1,03	25	-0,78 $\pm$ 0,84	-0,72 $\pm$ 1,00	<b>p</b> 0,001*
<b>Sexo</b>						
Masculino	9	-1,84 $\pm$ 1,11	9	-0,82 $\pm$ 0,76	-1,02 $\pm$ 1,18	
Feminino	18	-1,43 $\pm$ 0,97	16	-0,76 $\pm$ 0,90	-0,56 $\pm$ 0,88	<b>p</b> 0,278 <sup>†</sup>
		<b>p</b> 0,334 <sup>†</sup>				
<b>Variante clínica</b>						
PS	13	-1,22 $\pm$ 0,94	12	-0,61 $\pm$ 0,64	-0,53 $\pm$ 0,71	
NPS	14	-1,89 $\pm$ 1,00	13	-0,94 $\pm$ 0,99	-0,90 $\pm$ 1,20	<b>p</b> 0,358 <sup>†</sup>
		<b>p</b> 0,083 <sup>†</sup>				
<b>Idade de início do tratamento</b>						
< 18 meses	16	-1,26 $\pm$ 0,93	16	-0,59 $\pm$ 0,77	-0,67 $\pm$ 0,74	
> 18 meses	11	-2,02 $\pm$ 1,01	9	-1,12 $\pm$ 0,88	-0,82 $\pm$ 1,39	<b>p</b> 0,776 <sup>†</sup>
		<b>p</b> 0,054 <sup>†</sup>				
<b>Duração do tratamento até AF</b>						
< 5 anos	6	-2,49 $\pm$ 1,03 <sup>(a)</sup>	5	-1,42 $\pm$ 0,72	-1,06 $\pm$ 1,57	
5-10 anos	5	-1,62 $\pm$ 0,82 <sup>(b)</sup>	4	-0,97 $\pm$ 0,74	-0,51 $\pm$ 1,27	
> 10 anos	16	-1,21 $\pm$ 0,88 <sup>(c)</sup>	16	-0,53 $\pm$ 0,81	-0,68 $\pm$ 0,75	<b>p</b> 0,675 <sup>§</sup>
		<b>p</b> 0,024 <sup>†</sup>				

teste de Tukey entre: <sup>(a)</sup> e <sup>(b)</sup> **p** 0,271; <sup>(b)</sup> e <sup>(c)</sup> **p** 0,652; <sup>(a)</sup> e <sup>(c)</sup> **p** 0,018

\* teste t pareado; <sup>†</sup> teste t - amostras independentes; <sup>‡</sup> análise de variância; <sup>§</sup> Kruskal-Wallis  
AF= altura final; AA= altura-alvo; zAF= escore z da altura final; zAA= escore z da altura-alvo  
DP= desvio-padrão

A comparação da AF entre os diferentes grupos apresentou somente diferença significativa entre os pacientes que alcançaram a AF antes de 5 anos de tratamento e aqueles cuja duração do tratamento foi maior que 10 anos ( $p=0,018$ ).

## DISCUSSÃO

Houve comprometimento da AF em nossa amostra de pacientes com HCSR-21C tanto quando comparados com os parâmetros do NCHS quanto com a altura-alvo prevista. Considerando não só o zAF como a diferença entre o zAF e o zAA (zAF - zAA), este comprometimento é maior no sexo masculino, em pacientes com a forma NPS e nos que iniciaram o tratamento mais tardiamente. Entretanto, estas diferenças não têm significância estatística. Naqueles que atingiram a AF em menos de 5 anos após o início da terapia, houve comprometimento significativamente maior da AF quando comparados àqueles que cessaram o crescimento após 10 anos de tratamento. Não encontramos, porém, nenhuma diferença estatística quando a comparação foi feita com a diferença entre as alturas finais e alvo (zAF - zAA).

Como relatado por outros autores (5,21), não encontramos diferença significativa na AF em relação ao sexo ( $p=0,334$ ). Quanto às variantes clínicas da doença, embora a comparação entre os dados referentes a PS e NPS não alcance significância estatística, parece haver tendência para melhor prognóstico de altura entre os PS ( $p=0,083$ ). Tal fato pode ser devido a diagnóstico e/ou terapia precoces, embora possamos considerar que se houvésemos ampliado o uso de mineralocorticóides aos pacientes NPS talvez conseguíssemos obter melhores resultados nesses casos (17).

Neste estudo retrospectivo encontramos maior prejuízo da AF, tanto quando considerado zAF quanto (zAF - zAA), no grupo de pacientes cujo início do tratamento foi após 18 meses, estando essa diferença próxima do nível de significância ( $p=0,054$ ). Como observado por outros autores (5,17,21), a idade de início da terapia pode ser considerada como importante fator no prognóstico da altura. A AF significativamente menor encontrada no grupo de pacientes que cessaram o crescimento em menos de 5 anos do início do tratamento pode ser devida a diagnóstico e tratamento tardios, ou ainda a má aderência à terapia. Deve-se observar, porém, que a diferença entre zAF e zAA nesses grupos não foi igualmente significativa. Todos os três pacientes que atingiram a altura adulta sem tratamento apresentaram zAF abaixo da média da população normal, embora em um dos casos (número

3, sexo feminino) a altura final 159,0cm (zAF = -0,66) fosse superior à sua altura-alvo (zAA = -1,82).

No estudo realizado por Eugster e cols. (5), considerando os 23 pacientes seguidos em sua instituição que haviam alcançado a altura adulta, temos zAF -1,03 e zAA -0,09, com (zAF - zAA) de -0,94. Uma comparação com o presente trabalho indica maior comprometimento da altura adulta em nossa amostra (zAF = -1,57). Entretanto, considerando os 25 pacientes dos quais foi possível determinar as alturas dos pais, temos zAF -1,50, o qual, quando comparado com o zAA (-0,78), mostra que a diferença entre a AF e AA de nossos pacientes (-0,72) é ligeiramente inferior àquela do referido trabalho. Como salientado por aqueles autores, as terapêuticas tradicionais associadas ao diagnóstico precoce e à aderência ao tratamento podem melhorar o prognóstico de AF de pacientes com a forma clássica da HCSR-21.

Dado o caráter retrospectivo deste trabalho, dois fatores considerados importantes na AF desses pacientes não puderam ser avaliados adequadamente: o tipo de glicocorticóide utilizado e o controle de tratamento. Isto se deve, inicialmente, ao fato de haver grande heterogeneidade quanto ao tipo e dose de glicocorticóide utilizado (tabela 1). Além disso, vários pacientes tiveram o diagnóstico firmado em outros Serviços, tendo sido previamente medicados com prednisona ou dexametasona. Quanto ao mineralocorticóide utilizado, os pacientes PS mais antigos foram tratados com desoxicorticosterona de depósito e os posteriores utilizaram fludrocortisona em doses entre 0,05 e 0,1mg/dia.

É também muito difícil avaliá-los quanto ao controle do tratamento, uma vez que muitos pacientes foram acompanhados nos primeiros anos de vida somente pelo padrão de crescimento e pela idade óssea, já que inicialmente não dispúnhamos das dosagens séricas de androstenediona e 17-hidroxiprogesterona. Esses exames, em nossa experiência, são fundamentais, uma vez que pacientes com ótima aderência ao tratamento conseguem manter, durante a infância, a maioria das dosagens de androstenediona dentro da normalidade.

Providências para produzir maior conhecimento da doença entre os pediatras gerais e neonatologistas devem ser adotadas, a fim de se conseguir maior índice de suspeita clínica e encaminhamento dos casos, levando a diagnóstico e tratamento precoces (14). Essas medidas, associadas à introdução da triagem neonatal da deficiência da 21-hidroxilase em nosso país, podem auxiliar na identificação precoce dos pacientes proporcionando melhor prognóstico de AF em indivíduos com a forma clássica da HCSR-21.

## REFERÊNCIAS

1. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26:853-91.
2. 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.
3. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. **J Endocrinol Invest** 1989;12(Suppl. 3):91-5.
4. Merke DP, Cutler G Jr. New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. **JAMA** 1997;277:1073-6.
5. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. **J Pediatr** 2001;138:26-32.
6. Ghali I, David M, David L. Linear growth and pubertal development in treated congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1977;6:425-36.
7. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. **N Engl J Med** 1978;299:1392-6.
8. Gargantini L, Calzi P, Brunelli V, Braggion F, Chiumello G. Growth and pubertal development in males with adreno-genital syndrome. **Pediatr Med Chir** 1989;11:597-602.
9. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Arch Pediatr** 1994;1:363-7.
10. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1114-20.
11. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4048-53.
12. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:193-206.
13. Soliman AT, AlLamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. **Metabolism** 1997;46:513-7.
14. Manoli I, Kanaka-Gantenbein CH, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;57:669-76.
15. Rosler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, New MI. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 1977;45:500-12.
16. Di Martino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment on final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;279(suppl.):305-14.
17. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5680-8.
18. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. **Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method)**. London: Academic Press, 1975.
19. Morcillo AM, Lemos-Marini SHV. **SISCREs — Sistema de análise do crescimento**. Versão Windows, 2002.
20. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Arch Dis Child** 1970;45:755-62.
21. Brunelli VL, Russo G, Bertelloni S, Gargantini L, Balducci R, Chiesa L, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. **J Ped Endocrinol Metab** 2003;16:277-83.

### Endereço para correspondência:

Sofia Helena Valente de Lemos-Marini  
Rua Ruberlei Boareto da Silva 1310  
13083-715 Campinas, SP  
Fax: (19) 3788-7322  
E-mail: sofia@hc.unicamp.br