

PUBERDADE PRECOCE PARCIAL ASSOCIADA À MUTAÇÃO NO GENE CYP21A2: RELATO DE CASO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NÃO CLÁSSICA

RISSO, João Victor¹

ZATTA, Amanda²

PESCADOR, Marise Vilas Boas³

RESUMO

A Hiperplasia Adrenal Congênita Não Clássica (HACNC) é uma doença autossômica recessiva causada por deficiência parcial na atividade da enzima 21-hidroxilase, geralmente decorrente de mutações no gene *CYP21A2*. Mais prevalente que a forma clássica, afeta cerca de 1:100 mulheres, com maior incidência em populações hispânicas, judeus asquenazes e mediterrâneas. Sua fisiopatologia se assemelha à da forma clássica, distinguindo-se pelo grau variável de atividade enzimática residual. O excesso de andrógenos adrenais, como androstenediona, testosterona e di-hidrotestosterona, leva à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, podendo se manter assintomática durante a infância ou se manifestar por pubarca prematura, alterações esqueléticas e distúrbios gonadais. O presente relato, baseado na revisão de oito estudos indexados em SciELO, Google Acadêmico e PubMed, selecionados dentre 23 publicações sobre “Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia”, descreve paciente de 6 anos e 6 meses com pubarca há um ano, associada a odor axilar, acne, telarca unilateral e aceleração da velocidade de crescimento. Ao exame, apresentava Tanner P3M2 à esquerda e M1 à direita, peso de 25 kg (+1,01 DP) e estatura de 122 cm (+0,73 DP). Exames mostraram idade óssea de 8 anos, DHEA-S de 148 µg/dL, testosterona de 49,8 pg/mL e 17OH-progesterona de 20 ng/mL. O histórico familiar indicava estatura-alvo de 163 cm. A suspeita clínica foi confirmada por teste genético, que identificou mutação no *CYP21A2*. Instituiu-se tratamento com hidrocortisona, com normalização hormonal, regressão mamária, estabilização da idade óssea e previsão de estatura final compatível com o canal genético familiar.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperplasia Adrenal Congênita Tardia. Pubarca. Andrógenos.

PARTIAL PRECOCIOUS PUBERTY ASSOCIATED WITH A *CYP21A2* MUTATION: A CASE REPORT OF NONCLASSIC CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

ABSTRACT

Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH) is an autosomal recessive disorder caused by partial deficiency of the 21-hydroxylase enzyme, most often resulting from *CYP21A2* gene mutations. More prevalent than the classic form, NCCAH affects approximately 1 in 100 women, with higher incidence among Hispanic, Ashkenazi Jewish, and Mediterranean populations. Its pathophysiology parallels that of the classic variant, differing primarily in the degree of residual enzymatic activity. Excess adrenal androgens, including androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, suppress the hypothalamic–pituitary–gonadal axis, potentially remaining asymptomatic during childhood or presenting with premature pubarche, skeletal alterations, and gonadal dysfunction. This case report, supported by a narrative review of nine studies indexed in SciELO, Google Scholar, and PubMed, selected from an initial pool of 23 publications on “Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia,” describes a 6-year-and-6-month-old girl with a one-year history of pubarche, associated with axillary odor, acne, unilateral thelarche, and accelerated growth velocity. Physical examination revealed Tanner stage P3M2 on the left and M1 on the right, weight of 25 kg (+1.01 SD), and height of 122 cm (+0.73 SD). Complementary workup demonstrated a bone age of 8 years, elevated DHEA-S (148 µg/dL), testosterone (49.8 pg/mL), and 17-hydroxyprogesterone (20 ng/mL). Target height was estimated at 163 cm. Clinical suspicion was confirmed by genetic testing, which identified a *CYP21A2* mutation. Hydrocortisone therapy was initiated, resulting in normalization of hormonal levels, regression of breast development, stabilization of bone age, and predicted final stature within the genetic target range.

KEYWORDS: Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia. Pubarche. Androgens.

¹ Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. Pesquisador principal. E-mail: jvrisso@minha.fag.edu.br.

² Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: azatta@minha.fag.edu.br.

³ Professora especialista do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. Médica endocrinologista pediátrica, mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

Hiperplasia Adrenal Congênita Não Clássica (HACNC), também conhecida como a forma tardia da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), é uma condição autossômica recessiva resultante de um defeito parcial na síntese de cortisol, frequentemente associado à disfunção da enzima 21-hidroxilase (21-OH) (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). Este defeito é, em sua maioria, decorrente de mutações no gene CYP21A2, localizado no cromossomo 6p21.3, levando a uma expressão fenotípica anômala da enzima 21-hidroxilase (21-OH) (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021; Miller; Merke, 2018).

Ademais, a prevalência da HACNC advinda da deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OH) é muito mais comum que sua forma clássica, demonstrando-se em 1:100 mulheres na população em geral, e 1:200 mulheres caucasianas nos EUA (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). Desse modo, acometendo 4,2% (intervalo de confiança de 95%: 3,2–5,4%) das mulheres hiperandrogênicas (Jha; Turcu, 2021; Carmina *et al.*, 2017b). Sabe-se também que a moléstia é mais comum entre judeus asquenazes, hispânicos, mediterrâneos do Oriente Médio e esquimós, e menos comum na população negra (Carmina *et al.*, 2017a).

A patogênese da HACNC é semelhante à da HAC, com a principal distinção sendo a atividade enzimática residual, que varia conforme o tipo e a extensão das mutações do gene responsável (Carmina *et al.*, 2017a; Carmina *et al.*, 2017b).

Na HACNC, a fisiopatologia se desenvolve a partir de níveis normais ou levemente elevados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), enquanto os níveis séricos de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) tendem a ser normais ou sutilmente aumentados, e os de androstenediona, testosterona e di-hidrotestosterona (DHT), elevados (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). Evidências atuais sugerem que essas alterações resultam da falência parcial da função da 21-OH, o que leva ao acúmulo de precursores hormonais que deveriam ser totalmente convertidos em cortisol, mas acabam se acumulando diante da cinética enzimática alterada. Evoluindo com concentrações elevadas de substrato hormonal que posteriormente serão convertidos andrógenos (Carmina *et al.*, 2017a). Essa hiperprodução hormonal exerce um efeito inibitório sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, traduzindo-se em diferentes manifestações clínicas (Jha; Turcu, 2021).

A maioria das crianças com HACNC permanece assintomática durante a fase pré-puberal, sendo a pubarca prematura uma possível primeira manifestação clínica. Dentre as demais possíveis apresentações, destacam-se as alterações ósseas, as quais incluem crescimento linear acelerado, desenvolvimento precoce da idade óssea, alta estatura durante a infância, com essas alterações culminando na possível baixa estatura na idade adulta – decorrente dos avanços descritos da

maturação óssea. Outras variáveis clínicas são acne, hirsutismo, alopecia e irregularidades menstruais (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). Em pacientes do sexo masculino, a doença é geralmente assintomática, com a ginecomastia sendo a apresentação mais comum.

Dada a inespecificidade dos sinais e sintomas associados à HACNC, relatos de caso como este são essenciais para aprimorar o entendimento dessa patologia e contribuir para abordagens mais eficazes em casos futuros.

Este estudo foi devidamente avaliado e aprovado pelos responsáveis, sendo posteriormente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz em agosto de 2024, sob o número CAAE 83412324.8.0000.5219.

2. MÉTODO

Para construção do referencial literário base para a fundamentação das proposições deste artigo, realizou-se ampla pesquisa no acervo bibliográfico médico nacional e internacional. Desse modo, usou-se de veículos de pesquisa como SciELO, Google Acadêmico e PubMed, selecionado para triagem mais de 23 artigos, publicados a partir do ano de 1986. Para pesquisa nesses veículos foi usado o termo “Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia”. Dos artigos selecionados, 15 foram excluídos por não cumprirem os parâmetros de especificidade exigidos. Com isso, elegendo para pesquisa um total de 8 fontes bibliográficas.

3. RELATO DE CASO

Criança de 6 anos e 6 meses de idade, sexo feminino, branca, natural e procedente de Medianeira-PR. Encaminhada para o ambulatório de endocrinologia para investigar queixa de “aumento dos pelos pubianos.” Relata que quadro de pubarca iniciou há 1 ano acompanhado de odor axilar, há 4-5 meses apresenta acne em face, telarca a esquerda e aumento da velocidade de crescimento linear. Ao exame físico, encontra-se no estadiamento de Tanner P3M2 a esquerda e M1 a direita, acne em região frontal, peso de 25 kg (+1,01DP), estatura de 122 cm (+0,73DP), IMC de 16,8 kg/m² (+0,83DP). Exame segmentar sem particularidades.

Exames complementares revelaram idade óssea de 8 anos (PEF 160cm). Ecografia pélvica denotou ovário esquerdo 1,0 cm³, ovário direito 1,3 cm³, ausência de folículos, útero com 1,7 cm³ e endométrio ausente. Exames séricos denotaram os seguintes valores: DHEA-S= 148 µg/dL (N= 2-57 µg/dL), testosterona= 49,8 pg/mL (N= < 2 - 12 ng/dL), 17OH-Progesterona= 20 ng/mL (N=0,07 a

1,70 ng/mL), LH=0,20 mUI/mL (N=pré-pubere < 0,3 mUI/mL), FSH=0,53 mUI/mL (N=0,3-1,5 mUI/mL) e estradiol=<15 pg/mL (N=<15 pg/mL), com as demais avaliações séricas normais.

Histórico médico progresso não demonstrou doenças prévias, alergias e cirurgias, denota apenas intolerância a lactose. Histórico familiar evidencia que paciente é filha única, de mãe saudável, com 167cm de altura e menarca aos 13 anos, e pai portador de espondilite anquilosante, com 172cm de altura. Através desse questionamento foi possível definir a estatura alvo familiar de 163 cm.

Observou-se níveis séricos alterados de 17OH-progesterona (17-OHP) e DHEA-S, isolando a hipótese diagnóstica para suspeita de Hiperplasia Adrenal Congênita Não Clássica. Posteriormente, o diagnóstico foi confirmado com teste genético que detectou uma variação em heterozigose no gene CYP21A2. Diante disso, iniciou-se o tratamento com aplicação diária de hidrocortisona 15 mg/m² de superfície corporal."

Paciente evoluiu com normalização dos níveis de testosterona, DHEA-S e 17-OHP, regressão do desenvolvimento mamário, estabilização da idade óssea, com previsão da estatura final dentro dos parâmetros estabelecidos para o canal familiar, com manutenção da velocidade de crescimento dentro do esperado para a idade.

4. DISCUSSÃO

Diante do relato, destaca-se que a HAC e sua variante HACNC, possuem gênese molecular autossômica recessiva caracterizada pelo defeito na síntese do cortisol, decorrente da disfunção enzimáticas parcial das enzimas 21-OH, 11β-hidroxilase ou 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). A maioria das disfunções decorre do defeito da expressão fenotípica da enzima 21-OH por mutação do gene CYP21A2 localizado no cromossomo 6p21.3, dentro do locus do antígeno leucocitário humano (HLA), onde fica extremamente perto de segmentos de DNA altamente homólogos como CYP21A1P (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021; Miller; Merke, 2018). Circunstâncias essas responsáveis pela grande variabilidade de mutações possíveis, com até o momento mais de 200 descritas para o gene CYP21A2 (Carmina *et al.*, 2017a; Miller; Merke, 2018).

Desse modo, ressalta-se a patogênese similar da HAC e HACNC, com sua diferenciação partindo da funcionalidade enzimática, a qual depende da variabilidade de mutações genicas e da extensão do acometimento desses genes (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021; Carmina *et al.*, 2017b). Geralmente indivíduos com HACNC são heterozigotos portadores de diferentes mutações advindas de recombinações homólogas não alélicas, resultando em eventos nos quais o gene funcional adquire sequências CYP21A1P deletérias (Carmina *et al.*, 2017b). Diante disso, aproximadamente

25-50% dos indivíduos portadores do fenótipo do HACNC são relatados com mutações leves em ambos os alelos, ou pela presença de um defeito grave em um alelo e em outro mais brando (Jha; Turcu, 2021; Miller; Merke, 2018).

Em contraponto, mutações que anulam completamente a expressão fenotípica do gene - como deleções completas e grandes conversões -, resultam em manifestações mais graves e precoces da HAC, demonstrando-se em sua forma “perdedora de sal”, originada da ausência da produção de glicocorticoides e mineralocorticoides, ou “virilizante simples” pela metabolização de 17-OHP, substrato remanescente da síntese enzimática deficiente do cortisol (Jha; Turcu, 2021; Carmina *et al.*, 2017a).

A fisiopatologia da moléstia clássica consiste no mecanismo de retroalimentação pautado na secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e ACTH pela hipófise em resposta ao feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desencadeado pelos baixos níveis de cortisol oriundos da baixa atividade da enzima 21-OH, responsável pela conversão de 17-OHP em cortisol (Jha; Turcu, 2021). Dessa forma, acarretando na hiperestimulação da via androgênica, e o excessivo estímulo dos tecidos-alvo pelo ACTH, evoluindo com hipertrofia das zonas fasciculada e reticulada, portando, causado hipertrofia da glândula e, em alguns casos, a nodularidade adrenocortical (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021).

No entanto, a fisiopatologia da apresentação não clássica de 21-hidroxilase pode variar conforme as mutações presentes, podendo ter o mesmo mecanismo da apresentação clássica ou, como ocorre na maioria dos indivíduos portadores de HACNC, cursarem com os níveis de ACTH normais ou levemente elevados. Somando-se a resposta do glicocorticoide ao estímulo com ACTH que variam de normal ou levemente prejudicadas até a hiperresponsividade. De maneira geral, a resposta ao ACTH e a secreção andrógena adrenal aumentam na HACNC (Carmina *et al.*, 2017a).

Ademais, ainda não foi devidamente elucidado como o aumento da secreção de andrógenos pode ser mantida mesmo com os níveis de ACTH normais. Visto que, nesses pacientes a concentração sérica de DHEAS são rotineiramente normais, enquanto androstenediona, testosterona e DHT estão elevadas (Carmina, 1995; Azziz; Dewailly; Owerbach, 1994; Speiser *et al.*, 1992). Foi proposto que esse evento resulta da cinética enzimática alterada responsável pelo aumento da disponibilidade de precursores (17-OHP) pela disfunção da atividade enzimática (21-OH), evoluindo com a conversão periférica dos metabólitos esteroidais em andrógenos como androstenediona (A4), testosterona (T) e 11-oxiandrógenos (11KT) - A4 e T são produzidos pela adrenal e pelas gônadas, por outro lado, os 11KT são majoritariamente produzidos pela suprarrenal (Carmina, 1995; Azziz; Dewailly; Owerbach, 1994; Witchel; Azziz, 2010; Speiser *et al.*, 1992). Diante disso, a disponibilidade andrógena sérica aumentada e suprime o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, mostrando-se nas concentrações séricas

similares de T e 11KT em mulheres e concentrações inversamente proporcionais em homens portadores. Desse modo, evidencia-se que a utilidade clínica da dosagem sérica de A4 e T para o diagnóstico é limitada (Carmina *et al.*, 2017a).

Adjunto ao exposto, a maior parte das crianças portadores de HACNC são assintomáticas durante o período pré-puberal, com a pubarca prematura podendo ser a primeira apresentação clínica, com seu início aos 6 meses de idade (Jha; Turcu, 2021). Outras alterações de importância são as esqueléticas, que se manifestam com crescimento linear acelerado, desenvolvimento precoce da idade óssea e alta estatura durante a infância, culminando, por vezes, em uma possível baixa estatura na idade adulta, consequência direta da avançada maturação óssea previamente descrita. Adolescentes do sexo feminino podem apresentar acne grave, hirsutismo, alopecia, clitoromegalia – estando presente em 11% dos casos. Outras manifestações, são oligomenorreia em até 56% das adolescentes e amenorreia primária em 6% dos casos (Carmina *et al.*, 2017a; Jha; Turcu, 2021). Em adolescentes do sexo masculino, a ginecomastia pode constituir a manifestação inicial, embora, em alguns casos, os indivíduos permaneçam assintomáticos ao longo da vida. Os dados disponíveis sobre sua associação com síndrome metabólica, obesidade e intolerância ao exercício ainda são limitados. (Carmina *et al.*, 2017a).

Por fim, ressalta-se a ampla variabilidade das manifestações clínicas, o que impossibilita a definição de um diagnóstico essencialmente clínico de HACNC. Ademais, todos os defeitos enzimáticos da via esteroidogênica levam ao aumento dos níveis de substratos hormonais, constituindo base consistente para investigações diagnósticas (Carmina *et al.*, 2017a). Diante disso, atualmente a deficiência de 21-OH é diagnosticada através da dosagem elevada de 17-OHP tanto na triagem neonatal quanto nos testes clínicos. Valores >200 ng/dL (6 nmol/L) sugerem o diagnóstico, pacientes portadores da forma clássica rotineiramente expressam valores acima de 10.000 ng/dL (Carmina *et al.*, 2017a).

Em pacientes com concentrações séricas modestas de 17-OHP – intervalos entre 200-1000 ng/dL (6–30 nmol/L)-, é recomendado teste através do estímulo com cosintropina (Carmina *et al.*, 2017a). Outro aspecto relevante é que a dosagem de 17-OHP apresenta variação circadiana, devendo, portanto, ser realizada preferencialmente no início da manhã. Após a puberdade, a coleta deve ocorrer durante a fase folicular do ciclo menstrual, uma vez que, na fase lútea, os picos ovarianos de 17-OHP podem interferir nos resultados (Carmina *et al.*, 2017a). Recomenda-se, para a elucidação diagnóstica definitiva, a realização da genotipagem do gene CYP21A2 em pacientes com concentrações séricas de 17-OHP superiores a 10 ng/mL (30 nmol/L) (Jha; Turcu, 2021).

5. CONCLUSÃO

Diante da ampla variedade de sinais e sintomas possíveis, torna-se evidente a inespecificidade das manifestações clínicas. Nesse contexto, relatos de caso como o presente assumem relevância fundamental para o aprofundamento do conhecimento acerca dessa patologia, além de contribuírem para a abordagem de apresentações futuras.

REFERÊNCIAS

- AZZIZ, R.; DEWAILLY, D.; OWERBACH, D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 78, n. 4, p. 810-815, abr. 1994. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.4.8157702>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157702/>. Acesso em: 20 ago. 2024.
- CARMINA, E. Pathogenesis and treatment of hirsutism in late-onset congenital adrenal hyperplasia. **Reproductive Medicine Review**, v. 4, n. 3, p. 179-187, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0962279900001162>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/reproductive-medicine-review/article/abs/pathogenesis-and-treatment-of-hirsutism-in-lateonset-congenital-adrenal-hyperplasia/5ED2D30F9ED9637DC8339CC737423115>. Acesso em: 20 ago. 2024.
- CARMINA, E. et al. Hiperplasia adrenal congênita não clássica devido à deficiência de 21-hidroxilase revisitada: uma atualização com foco especial em mulheres adolescentes e adultas. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 5, p. 580-599, set./out. 2017a. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- CARMINA, E. et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 5, p. 580-599, set./out. 2017b. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582566/>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- JHA, S.; TURCU, A. F. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: what do endocrinologists need to know? **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 50, n. 1, p. 151-165, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33518183/>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- MILLER, W. L.; MERKE, D. P. Tenascin-X, congenital adrenal hyperplasia, and the CAH-X syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 89, n. 5, p. 352-361, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000481911>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734195/>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- SPEISER, P. W. et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Journal of Clinical Investigation**, v. 90, n. 2, p. 584-595, ago. 1992. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI115897>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1644925/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

WITCHEL, S. F.; AZZIZ, R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, 2010, Art. 625105. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/625105>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671993/>. Acesso em: 20 ago. 2024.