

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

GUILHERME ALCIDES FLORES SOARES ROLLIN*
 MARIA CAROLINA BUJ*
 PAULO VICENTE SPARANO CAMARGO*
 JANINE CAVAGNOLLI*
 MARA MARTINS VIEIRA*
 CLÁUDIO BARILI**
 JOÃO MARCELO LOPES FONSECA*
 MAURI SCHWANCK BEHENCK*
 MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI***

SINOPSE

A hiperplasia adrenal congênita é um distúrbio enzimático das supra-renais resultante da deficiência de uma das diversas enzimas necessárias para a biossíntese dos esteróides adrenais a partir do colesterol. A deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável pela grande maioria dos casos. Neste trabalho, revisamos as características clínicas e laboratoriais, o tratamento e o acompanhamento das crianças com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. Discute-se também a importância do conhecimento das bases genéticas para o diagnóstico deste distúrbio, assim como os aspectos atuais do diagnóstico e tratamento intrauterino.

UNITERMOS: Hiperplasia adrenal congênita, Deficiência da 21-hidroxilase, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

The congenital adrenal hyperplasia is an enzymatic disturbance of the adrenal glands that results from the deficiency of the enzymes needed to the adrenal steroids biosynthesis from cholesterol. The 21-hydroxylase deficiency is the most frequent enzymatic disorder. Clinical presentation, laboratory evaluation and management of this disorder are discussed. Furthermore, the genetic basis for the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and the current aspects of prenatal diagnosis and treatment are also presented.

KEYWORDS: Congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, Diagnosis, Treatment.

* Doutorandos da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

** Mestrando do Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Guilherme Alcides Flores Soares Rollin

Luciana de Abre, 300/301 – CEP 90570-060, Porto Alegre, RS
 Fone: 222-2671

INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é o distúrbio adrenal mais comum na infância, resultando da deficiência das enzimas necessárias para a síntese dos esteróides adrenais a partir do colesterol. O defeito enzimático pode manifestar-se clinicamente, tanto pela produção insuficiente de cortisol e outros esteróides como pelo acúmulo de precursores proximais ao bloqueio enzimático e conseqüente desvio destes para outras rotas metabólicas, particularmente para a síntese de andrógenos (Fig. 1). A hiperplasia do córtex adrenal ocorre principalmente em decorrência do aumento da secreção de CRH e ACTH em resposta à baixa produção de cortisol. Os defeitos enzimáticos mais comuns são da 21-hidroxilase (90 a 95%) e da 11-hidroxilase (5 a 8%), ocorrendo raramente as deficiências da 17-hidroxilase, da 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase e da colesterol desmolase (1,2,3).

Na deficiência clássica da 11-hidroxilase (P450c11), o 11-desoxicortisol não é convertido em cortisol, com conseqüente acúmulo de seus precursores e desvio da rota metabólica para a síntese de andrógenos, ocorrendo, então, aumento dos níveis séricos de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona. As manifestações clínicas são hipertensão com ou sem hipocalemia, virilização pré-natal de fetos femininos e virilização tardia de meninas e meninos não tratados (1,4).

Na forma mais freqüente de HAC ocorre deficiência da enzima 21-hidroxilase (P450c21) necessária para a conversão da 17- α -hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol e da progesterona em 11-desoxicorticosterona, com conseqüente acúmulo destes precursores (Fig. 1) (2,5). Estudos de triagem neonatal sugerem uma incidência entre 1:5.000 e 1:15.000 na população branca, chegando a 1:282 em algumas populações como os esquimós Yupik no sudoeste do Alaska (2,3).

Diante da elevada prevalência, da importância de seu diagnóstico precoce, do tratamento adequado e das inúmeras recentes contribuições acrescentadas ao conhecimento deste distúrbio, apresenta-se neste trabalho uma

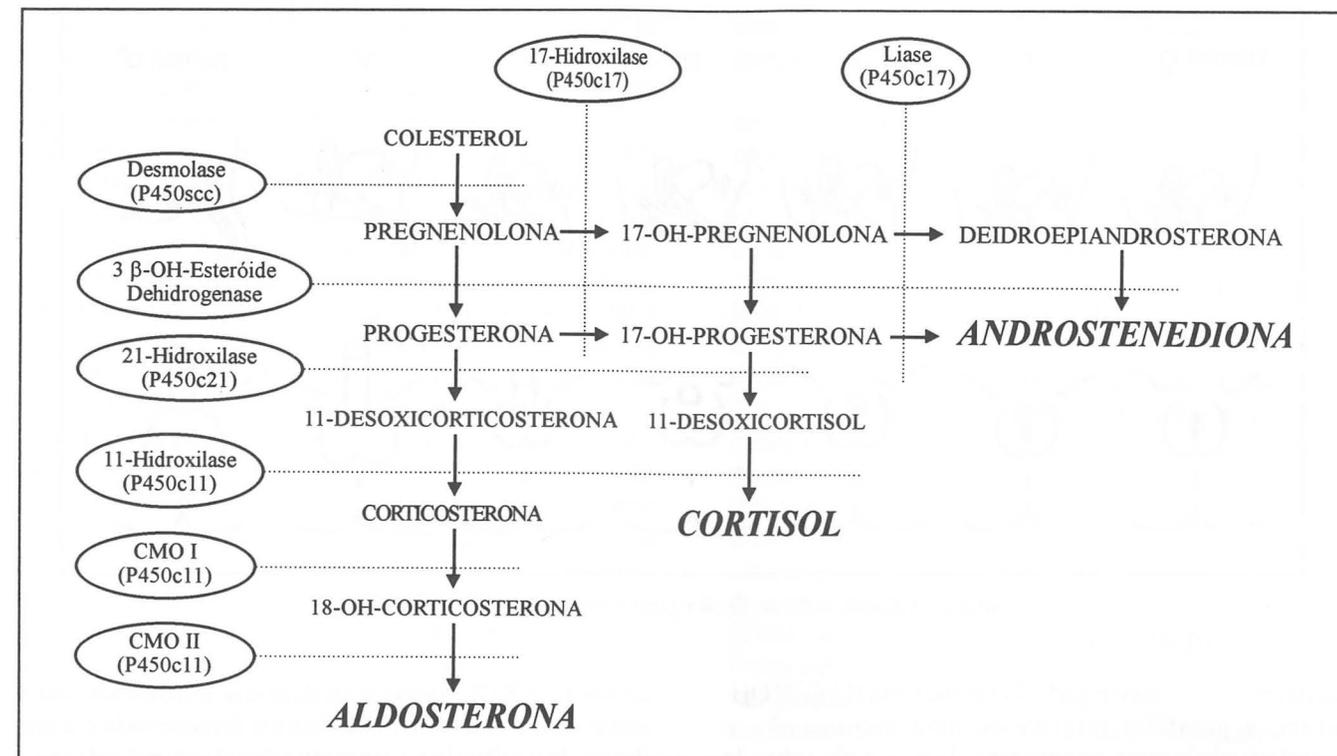


Figura 1 – Esteroidogênese Adrenal. CMO: Corticosterona Metil Oxidase.

revisão enfocando as manifestações clínicas e laboratoriais da HAC por deficiência da 21-hidroxilase, as anormalidades genéticas envolvidas, o diagnóstico pré-natal e neonatal, e os respectivos tratamentos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-21OH) é resultado direto das alterações que ocorrem na síntese adrenal de glicocorticóides, andrógenos e mineralocorticóides. Este distúrbio pode manifestar-se por diferentes formas clínicas, conforme a época do aparecimento dos sinais e sintomas. São elas:

- forma clássica, que inclui a forma perdedora de sal e a forma virilizante simples;
- forma não-clássica ou tardia, que corresponde à forma tardia sintomática e à forma tardia assintomática, também denominada forma críptica.

Na forma clássica, tanto na perdedora de sal quanto na virilizante simples, os sinais e sintomas aparecem no período neonatal e são acompanhados de alterações hormonais características (2,4,5,6). Na forma não-clássica sintomática, estas alterações estão ausentes ao nascimento, ocorrendo pubarca precoce ou manifestações clínicas apenas na puberdade (2,4,5,7). Em outras situações, os pacientes não apresentam qualquer alteração clínica, e as alterações hormonais só são descobertas durante a

triagem genética feita em famílias de crianças portadoras da doença. Estes indivíduos são considerados portadores da forma críptica (4,7).

A virilização precoce da genitália na apresentação clássica aparece como a principal manifestação clínica, sendo resultado do acúmulo dos andrógenos, especialmente da androstenediona que, por ser um derivado direto da 17- α -hidroxiprogesterona, apresenta-se bastante elevada. Apesar deste hormônio apresentar fraca ação virilizante, 10% do seu total é metabolizado periféricamente em testosterona, que é responsável pelas alterações virilizantes. Desta forma, nos fetos do sexo feminino, as alterações mais freqüentes são o aumento do clitóris, fusão dos grandes lábios e surgimento de uma fenda urogenital na base do órgão fállico (2,4,5,8). Em um grau mais acentuado, pode haver uma completa fusão e/ou aumento importante no volume dos grandes lábios (semelhantes à bolsa escrotal) e presença de meato uretral (Fig. 2) (5,6). No neonato masculino, a macrogenitossomia é a alteração mais evidente da genitália externa. O aumento do ACTH em resposta à insuficiência de cortisol é o responsável pela hiperpigmentação da genitália externa freqüentemente vista nos recém-nascidos portadores desta doença (2). A masculinização da genitália interna, por sua vez, depende da testosterona produzida pelas células de Leydig, que estimula o desenvolvimento dos ductos de Wolff, e da presença do fator de inibição dos ductos de Muller (MIF) secretado pelas células de Sertolli, que inibe o desenvolvimento da genitália feminina (forma-

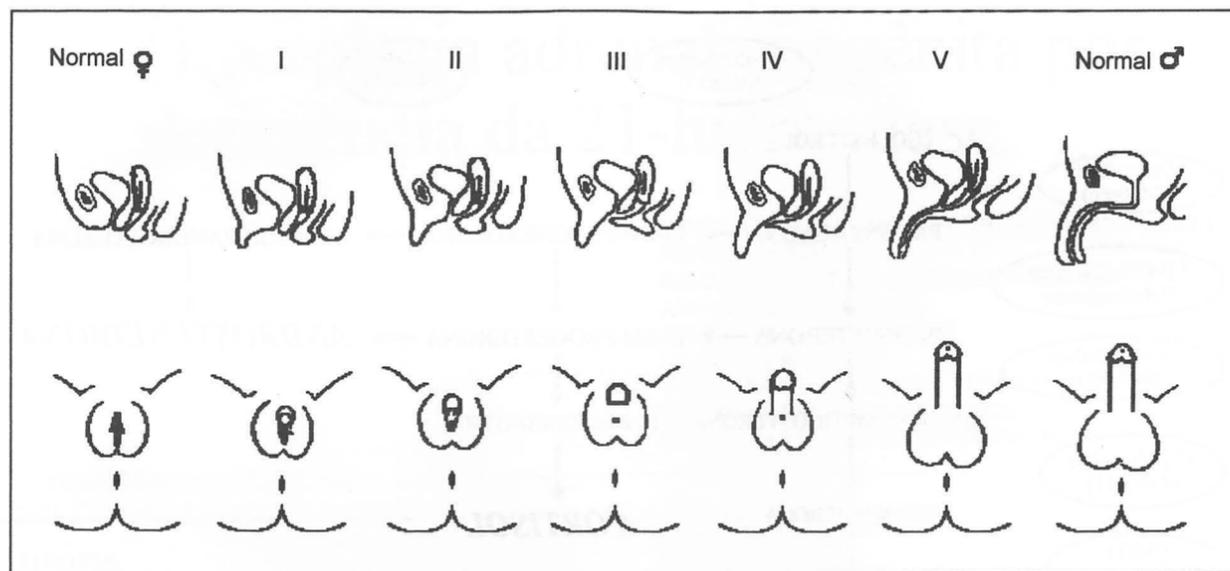


Figura 2 - Classificação de Prader para a Genitália Ambigua (I a V).

ção das trompas, útero e parte da vagina). Na HAC-21OH, porém, a genitália interna de uma menina não é masculinizada mesmo na presença de níveis elevados de andrógenos, pois seria necessária uma concentração local ainda maior de testosterona para permitir o desenvolvimento dos ductos de Wolff (9).

A longo prazo, em pacientes não tratados, pode ocorrer aceleração do crescimento, aumento da massa muscular, engrossamento de voz, odor androgênico, pseudopuberdade precoce e, eventualmente, puberdade precoce verdadeira (5,10). Além disso, o hiperandrogenismo pode alterar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, provocando irregularidade menstrual e infertilidade em pacientes do sexo feminino e alterações da espermatogênese no sexo masculino. Quando esses pacientes não são tratados precocemente ou o tratamento é conduzido de maneira inadequada, o crescimento estatural pode tornar-se acelerado e ser acompanhado de uma idade óssea avançada e fechamento precoce das epífises ósseas, comprometendo a estatura final (2). Os pacientes com a forma perdedora de sal, particularmente aqueles com história de crise de perda salina no período neonatal, tendem a apresentar dificuldades de aprendizagem no futuro (8).

Na HAC-21OH, o acúmulo da 17- α -hidroxiprogesterona e da progesterona por si só já é responsável por uma tendência perdedora de sal observada na doença, já que estes esteróides antagonizam a ação mineralocorticoide de aldosterona. Se a deficiência da 21-hidroxilase for completa, a síntese de aldosterona também é prejudicada, acentuando ainda mais a perda salina. Nestes casos, tem-se a forma perdedora de sal, que geralmente leva à crise adrenal e conseqüente internação hospitalar. Estas crianças caracteristicamente apresentam desidratação, hiponatremia e hipercalemia, e eventualmente hipogli-

cemia (2,5,8). Quando a deficiência enzimática não é completa, a síntese de aldosterona é preservada e a tendência de perda salina é compensada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nesta situação, tem-se a forma virilizante simples da doença, e não ocorre um quadro evidente de perda salina (2,5).

Em todo recém-nascido com genitália ambígua, a possibilidade da criança ser portadora da HAC-21OH deve estar sempre presente. O sexo deve ser determinado o mais rápido possível através do cariótipo e os pais devem ser aconselhados a esperar o resultado do cariótipo para escolher o nome da criança. A ocorrência de um quadro de perda salina e distúrbio hidroeletrólítico com hipercalemia em crianças do sexo feminino com genitália ambígua sugere o diagnóstico de HAC-21OH (forma perdedora de sal). Do mesmo modo, os recém-nascidos do sexo masculino com distúrbio hidroeletrólítico associado à hipercalemia e hiponatremia também podem ser portadores da forma perdedora de sal desta doença. Nos casos caracterizados pela forma virilizante simples (meninos ou meninas sem um grau importante de masculinização da genitália), o diagnóstico logo ao nascimento é pouco comum, ocorrendo apenas alguns meses após, quando os sintomas de virilização se tornam mais evidentes (11,12).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da HAC-21OH é estabelecido a partir da dosagem dos precursores do cortisol e dos andrógenos adrenais. Nos pacientes com a deficiência da enzima P450c21, ocorre um acúmulo dos esteróides proximais ao bloqueio enzimático. Dentre estes, destaca-se o aumento da 17- α -hidroxiprogesterona, que pode ultrapassar em muitas vezes seu valor normal, sendo bas-

tante útil no diagnóstico da doença. As medidas deste hormônio, idealmente, devem ser feitas a partir de uma amostra sanguínea obtida às oito horas, momento em que ocorre o pico diário de cortisol (2). A dosagem da 17- α -hidroxiprogesterona antes e uma hora após a administração intravenosa de cosintropina ($ACTH\alpha^{1-24}$) permite o diagnóstico da forma clássica da HAC-21OH, assim como a identificação dos pacientes com a forma não-clássica, heterozigotos e indivíduos normais. O padrão de resposta de cada um desses grupos foi caracterizado por New e cols. (13). Nesse estudo, com a metodologia utilizada, os pacientes com HAC-21OH forma clássica (perdedora de sal e virilizante simples) apresentaram, 60 minutos após a administração de ACTH, níveis de 17- α -hidroxiprogesterona entre 162,6 e 503 ng/ml, aqueles com HAC-21OH forma não-clássica (tardia e críptica) entre 21,6 e 160,5 ng/ml, os heterozigotos (tanto para a forma clássica quanto para a não-clássica) entre 2,1 e 15,9 ng/ml, os indivíduos com HLA normal entre 1,2 e 3,5 ng/ml, e a população em geral entre 1,19 e 9,2 ng/dl (13). É importante salientar que a dosagem da 17- α -hidroxiprogesterona não deve ser realizada nas primeiras 24 horas de vida, já que os seus níveis estão bastante elevados devido à produção placentária (14,15). Além disso, este esteróide se encontra acentuadamente elevado em crianças com enfermidades graves (particularmente nos pré-termos) sem doença adrenal (16). Os níveis basais de 17- α -hidroxiprogesterona considerados normais no período neonatal são bastante heterogêneos (de <1,1 ng/ml até <6,3 ng/ml) devido às diferentes metodologias de dosagem empregadas nos diversos estudos em questão (16,17,18,19,20,21). As crianças com HAC-21OH, por sua vez, apresentam níveis de 17- α -hidroxiprogesterona bastante elevados, atingindo até 860 ng/ml (9,17,18). Hughes e Winter (17,20) consideram níveis basais superiores a 2,0 ng/ml como diagnósticos de HAC-21OH na ausência de prematuridade e outras doenças que podem elevar a 17- α -hidroxiprogesterona para níveis superiores a 9,3 ng/ml (16). A androstenediona e a testosterona são os principais andrógenos a serem avaliados em um paciente com suspeita de HAC-21OH. O primeiro é de maior relevância, pois é um derivado direto da esteroidogênese adrenal, enquanto que o segundo encontra-se elevado devido à conversão periférica de parte da androstenediona (aproximadamente 10%) em testosterona. A androstenediona está marcadamente elevada em todas as formas de HAC-21OH, sendo que a testosterona eleva-se proporcionalmente com o aumento da androstenediona (5). A maioria dos estudos têm considerado como normais os níveis de androstenediona e testosterona inferiores a 0,2 ng/ml para os pré-púberes (9,19,22,23), porém a testosterona pode estar elevada em meninos normais até os seis meses de idade (22,24). Este valor pode ser modificado conforme a metodologia utilizada nas dosagens hormonais. Metabólitos dos andrógenos adrenais, como pregnanetriol e 17-cetosteróides, têm suas concentrações

aumentadas na urina e quando disponíveis também são úteis para o diagnóstico (2).

Os níveis plasmáticos e urinários de aldosterona estão diminuídos e a atividade da renina plasmática encontra-se invariavelmente elevada na forma perdedora de sal (2). No recém-nascido normal, a média dos níveis plasmáticos de aldosterona é de aproximadamente 3,5 ng/ml nas primeiras 24 horas de vida, diminuindo progressivamente para $1,5 \pm 0,38$ ng/ml no sétimo dia (15). Até o final do primeiro ano de vida, são considerados normais os valores entre 0,25 e 1,4 ng/ml (25). Os níveis urinários de aldosterona, por sua vez, encontram-se entre 0,5 e 5 μ g/24h no recém-nascido e de 1 a 8 μ g/24h nas crianças pré-púberes (25). Os valores normais da atividade da renina plasmática variam de 8 a 14 ng/ml/h até os seis primeiros dias de vida e de 3 a 6 ng/ml/h até os três anos (25). Outros autores, entretanto, consideram normais valores até 10 ng/ml/h em crianças dos seis meses aos dois anos de idade (26,27,28). Nos indivíduos com HAC-21OH não tratados e principalmente nos pacientes com a forma perdedora de sal, a hipercalemia e a hiponatremia são freqüentes (2,6). Nestes pacientes, o primeiro sinal importante da crise de perda salina é a hipercalemia, que ocorre comumente a partir do quarto dia de vida. A hiponatremia, quando ocorre, geralmente é mais tardia, tornando difícil o diagnóstico da forma perdedora de sal nos primeiros dias de vida (6).

BASES GENÉTICAS

A deficiência ou ausência da atividade de hidroxilação dos esteróides adrenais na posição 21 é herdada como um traço monogênico autossômico recessivo, relacionado com o complexo de histocompatibilidade HLA no braço curto do cromossoma 6 (6 p 21.3) (29). É um defeito cujo gene (prevalência de 0,0085) e a heterozigose (um heterozigoto em cada 60 indivíduos da população geral) são muito freqüentes (29,30). Há uma explicação muito atraente para a alta freqüência da heterozigose em populações selecionadas, em especial os esquimós. Hipotetiza-se uma vantagem dos heterozigotos para 21-hidroxilase na resistência à meningite por *Haemophilus influenza*, muito prevalente entre os esquimós. Esta particularidade permite um aumento da população de heterozigotos, explicando sua alta freqüência. Do mesmo modo, este fenômeno de vantagem do heterozigoto tem sido sugerido para resistência a doenças auto-imunes em outras populações como os judeus, por exemplo (30).

Há várias associações entre diferentes formas de HAC-21OH e comparações específicas dos antígenos HLA (haplótipos). A forma perdedora de sal é associada com o HLA BW60 e HLA A3; BW47; DR7; a forma virilizante simples com o haplótipo HLA BW51. O estudo destas combinações e de pessoas com recombinação intra-HLA sugere que o locus para a deficiência de 21-

hidroxilase esteja localizado entre o HLA B e DR, provavelmente próximo dos genes da classe III (Fig. 3) (30,31,32,33,34,35,36,37).

versas mutações que causam a deficiência da 21-hidroxilase trará novas perspectivas para o diagnóstico desta anormalidade (2).

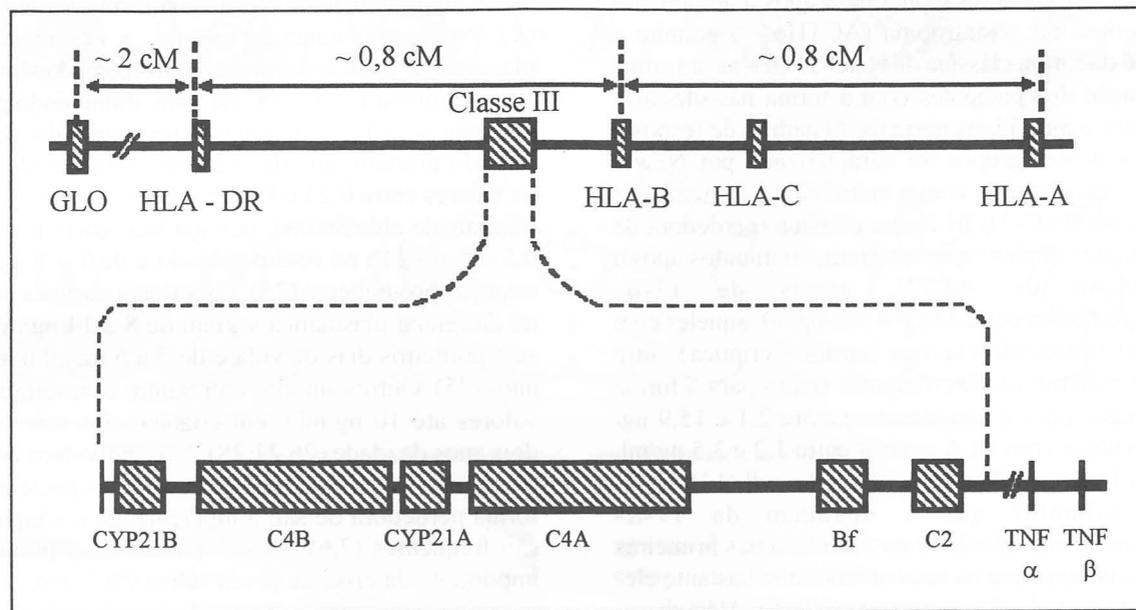


Figura 3 – Localização dos Genes para a Deficiência da 21-Hidroxilase no Braço Curto do Cromossoma 6. O CYP21B é o Gene Ativo e o CYP21A é o Pseudogene.

A enzima com atividade de hidroxilação na posição 21 dos esteróides é o citocromo microsossomal P 450 c21. O gene que codifica a P 450 c21 (CYP 21 B) e um pseudogene (CYP 21 A) estão adjacentes e alternados com os genes C4A e C4B que codificam o quarto componente do complemento. O CYP 21 A e B contém 10 exons com uma homologia de 98% (30).

As alterações que resultam em deficiência de 21-hidroxilase são o resultado de duas recombinações entre CYP 21 A e B: 1) um "crossover" não equilibrado durante a meiose resultando em deleção do CYPB; e 2) eventos de conversão do gene; ou seja transferência de mutações deletérias do pseudogene CYP 21A para o CYP 21 B. Assim, deleções, mutações não senso e substituições de aminoácidos podem causar a forma perdedora de sal, enquanto que substituições não conservadoras originam a forma virilizante simples (1,2).

As mutações e o grau do defeito enzimático podem ser correlacionados com as diferentes formas clínicas da deficiência de 21-hidroxilase (Tabela 1) (29,30,31,32, 33,34,35,36). Deve-se, porém, observar que as distinções entre estas categorias diagnósticas não são absolutas; alguns homens diagnosticados com a forma virilizante simples podem ter de fato o alelo HLA B14, DR 1 associado à forma perdedora de sal. Do mesmo modo, pacientes com episódios documentados de perda salina podem desenvolver a habilidade de sintetizar aldosterona mais tarde. A identificação das di-

TABELA 1 – Mutações na HAC-21OH

FENÓTIPO	MUTAÇÃO	%
Normal	–	–
Heterozigoto	Qualquer	–
Virilizante Simples	Isoleucina ¹⁷² ⇒ Aspartato	9
	Intron 2: Adenosina ⇒ Guanina	32
Perdedor de Sal	Deleção	23
	Intron 2: Adenosina ⇒ Guanina	32
	Arginina ³⁵⁶ ⇒ Triptofano	15
	Glicina ³¹⁸ ⇒ Código de Terminação	3
	CODONS 234 ⇒ 238	6

OBS.: Uma vez que nem todos os trabalhos analisam todas as mutações, a soma é maior que 100%.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento de um paciente com HAC-21OH são: 1) evitar a crise de insuficiência adrenal repondo os hormônios deficientes; 2) evitar e corrigir os sinais de hiperandrogenismo; 3) manter crescimento e desenvolvimento adequados para a idade; 4) corrigir cirurgicamente a genitália externa, quando necessário.

Clínico

Em crianças com HAC-21OH forma perdedora de sal, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível, na medida em que o diagnóstico já esteja estabelecido. Algumas vezes, o quadro clínico exuberante no recém-nascido (genitália ambígua associada a distúrbio hidroeletrólítico) exige a instituição imediata do tratamento. Nesta situação, antes de instituir as medidas terapêuticas, devem ser colhidas as dosagens hormonais fundamentais para o diagnóstico (17- α -hidroxiprogesterona e androstenediona) (14).

Na crise adrenal instalada, utiliza-se solução endovenosa, cuja quantidade deve ser calculada pelo grau de hiponatremia e desidratação do paciente, e solução glicosada no sentido de evitar a hipoglicemia. Nesta situação, raramente é necessário o uso parenteral de mineralocorticóides. Com relação à hipercalemia, não é comum ocorrer um quadro severo. Caso não haja um colapso circulatório, o uso de glicocorticóide deve ser postergado até que se tenha obtido amostra de sangue para dosagem dos esteróides. Quando empregados, os glicocorticóides podem ser utilizados em doses semelhantes às do tratamento de manutenção (20-25 mg/m²/dia) (6,14,38), embora alguns autores sugiram doses iniciais mais elevadas de hidrocortisona (até 50 mg/m²/dia) (9).

No tratamento de manutenção, a hidrocortisona (cortisol) é o glicocorticóide de escolha, pois é o hormônio fisiologicamente ativo no homem. A taxa de secreção de cortisol é ainda desconhecida no período neonatal (12). Estudos recentes realizados em crianças maiores e adultos sugerem que seja de $6,8 \pm 1,9$ mg/m²/dia (39) ou $7,9 \pm 0,6$ mg/m²/dia (40). Tradicionalmente, considera-se, porém, que a taxa de secreção fisiológica de cortisol seja um pouco maior ($12,5 \pm 3,0$ mg/m²/dia) (12). Desta forma, no recém-nascido, uma dose de hidrocortisona de 5mg/dia geralmente é suficiente, podendo-se adotar um esquema de 3 doses (2,5, 1,25 e 1,25 mg) administradas em intervalos de 8 horas (14). Surpreendentemente, entretanto, evidências clínicas demonstram que são necessárias doses de cortisol bem maiores que a fisiológica para suprimir a produção excessiva de andrógenos adrenais nos neonatos afetados (12). Altas doses de glicocorticóides a longo prazo podem provocar efeitos adversos, tais como obesidade e retardo de crescimento. A hidrocortisona (10 a 20 mg/m²/dia) é geralmente suficiente para inibir a produção excessiva de andrógenos sem causar um atraso considerável no crescimento (2,14). O tratamento necessita, porém, ser individualmente ajustado, tendo como parâmetro clínico o crescimento, e o laboratorial as dosagens de andrógenos (testosterona e androstenediona) (14,41).

Além da hidrocortisona, outros esteróides sintéticos, menos comumente, também são utilizados no tratamento da HAC-21OH. O acetato de cortisona é normalmente tão efetivo quanto a hidrocortisona, mas sua conversão

hepática em cortisol ativo pode ser imprevisível em alguns pacientes. A prednisolona pode ser empregada para atenuar o aumento da concentração de alguns precursores esteróides que ocorre durante a noite (14).

No mercado brasileiro, não são disponíveis a hidrocortisona ou acetato de cortisona para administração oral, e a prednisolona sob a forma de solução para uso oral está, neste momento, sendo colocada no mercado. Assim, até recentemente, em nosso meio, a dexametasona permanecia sendo o único glicocorticóide disponível sob a forma de solução oral. O emprego desta droga no período neonatal, entretanto, é totalmente empírico uma vez que não existem estudos controlados com relação aos seus efeitos agudos e a longo prazo nestes pacientes. Por outro lado, a dexametasona é particularmente utilizada quando o crescimento estatural está completo, já que a partir deste momento os possíveis efeitos da dexametasona no crescimento não são relevantes. Devido a sua longa meia-vida biológica, permite que seja administrada 1 ou 2 vezes por dia (14,42). Quando utilizada em dose única, a mesma deve ser tomada pela manhã (dose máxima: 0,01 mg/kg/dia, ou 0,25 a 0,5 mg/dia) (14), sendo particularmente efetiva na regulação do ciclo menstrual e da ovulação em mulheres adultas com HAC-21OH (14,42). Em decorrência de suas características farmacológicas, facilmente pode ocorrer um tratamento excessivo, com efeitos colaterais típicos do hipercortisolismo (42). Outra alternativa para o tratamento de crianças maiores é a prednisolona em comprimidos, podendo ser administrada uma vez ao dia. As potências relativas, bem como as doses equivalentes dos diversos esteróides utilizados no tratamento da HAC-21OH, estão apresentados na Tabela 2 (12,43).

TABELA 2 – Potência e dose-equivalência de vários esteróides utilizados na HAC-21OH

Esteróide	Antiinflamatória	Retenção de Sal	1/2 Vida Biológica	Dose Equivalente
Cortisol (Hidrocortisona)	1,0	1,0	8-12h	20 mg
Acetato de Cortisona	0,8	0,8	8-12h	25 mg
Prednisolona	3,5-4,0	0,8	12-36h	5 mg
Prednisolona	4,0	0,8	12-36h	5 mg
Metilprednisolona	5,0	0,5	12-36h	4 mg
Betametasona	25-30	0,0	36-72h	0,75 mg
Triamcinolona	5,0	0,0	12-36h	4 mg
Dexametasona	25-30	0,0	36-72h	0,75 mg
Fludrocortisona	10-15	200	8-12h	–

Outras drogas que podem ser utilizadas no tratamento da HAC-21OH são o acetato de ciproterona e os

análogos de LHRH. A ciproterona bloqueia a ação periférica dos andrógenos, diminuindo os seus efeitos, sendo particularmente útil nas formas tardias da doença (14), situação na qual os seus resultados são semelhantes ou até superiores ao tratamento isolado com glicocorticóides (44). Em virtude de seus efeitos progestágenos, provoca irregularidade menstrual, devendo ser necessariamente empregada associada com reposição estrogênica de forma cíclica. Os análogos de LHRH, por sua vez, podem ser tentados no sentido de retardar a puberdade em pacientes com idade óssea avançada (14).

Os pacientes que apresentam a forma perdedora de sal necessitam de tratamento com mineralocorticóide. A 9- α -fludrocortisona é um potente mineralocorticóide que é utilizado por via oral geralmente nas doses de 0,1 a 0,2 mg por dia. Ocasionalmente doses maiores são necessárias, mas a pressão arterial deve ser monitorizada regularmente (14). O objetivo deste tratamento é suprimir a atividade da renina plasmática para níveis normais sem causar hipertensão. Na forma não perdedora de sal, especula-se que os pacientes com atividade da renina plasmática elevada, mesmo na ausência de episódios documentados de perda salina, devem receber tratamento com mineralocorticóide, já que a manutenção dos níveis normais da atividade da renina plasmática pode reduzir a dose de hidrocortisona necessária para suprimir a produção de 17- α -hidroxiprogesterona (2). Pivalato de desoxicortisona é um mineralocorticóide de longa ação utilizado nos raros casos em que não há aderência ao tratamento convencional. Nesta situação, preconiza-se uma dose mensal de 12,5 a 25 mg, cuja via de administração deve ser intramuscular (14).

Suplemento alimentar de 2 a 3 g de sal diário pode ser ocasionalmente recomendado (14). Está demonstrado (45) que em crianças com HAC-21OH forma perdedora de sal a suplementação de sal ao tratamento com mineralocorticóide é necessária durante o período neonatal e lactente. Esta suplementação é fundamental para manter a concentração plasmática de sódio e a atividade da renina plasmática em valores normais. Este último parâmetro é um índice bastante sensível do balanço de sódio nos distúrbios de perda salina. A suplementação salina, porém, pode ser interrompida depois de alguns meses, quando a criança começa a receber alimentos com maiores teores de sal.

Cirúrgico

Todas as crianças com genitália ambígua devem ser avaliadas por um cirurgião e alguns exames de imagem, como a ecografia pélvica, genitografia e urografia intravenosa, são úteis na avaliação anatômica destes casos (14). São basicamente duas estruturas anormais que requerem cirurgia: redução da clitoromegalia e divisão da fusão dos lábios pela exteriorização do canal vaginal.

Atualmente, preconiza-se a reconstrução cirúrgica da genitália externa em dois estágios: o primeiro procedimento é realizado no início da infância, com o objetivo de diminuir o tamanho do clitóris, deixando-o com dimensões apropriadas; e o segundo, é realizado na adolescência, com a finalidade de reconstruir uma abertura vaginal apropriada e, assim, proporcionar condições para o início da vida sexual. É importante ressaltar que o sucesso destes procedimentos está intimamente relacionado com o futuro comportamento sexual e fertilidade destas pacientes, sendo encontrada uma maior prevalência de homossexualismo, bissexualismo e infertilidade naquelas em que a reconstrução cirúrgica não foi satisfatória (5). Independentemente do sucesso cirúrgico, existe a hipótese de que meninas com HAC-21OH apresentam uma masculinização do sistema nervoso central durante a gestação (androgenização intrauterina), o que seria responsável pelo comportamento sexual futuro. Estas pacientes, então, casam com menos frequência, têm menos filhos quando casam, apresentam um comportamento homossexual mais freqüente, são menos interessadas na atividade sexual e têm uma imagem mais negativa de seus corpos (46,47).

ACOMPANHAMENTO

O tratamento do HAC-21OH deve, além de evitar a crise adrenal com perda salina e desequilíbrio hidroeletrólítico, assegurar uma velocidade de crescimento normal, um desenvolvimento puberal apropriado para a idade e, mais tarde, um adulto com potencial reprodutivo e altura final mais próxima possível da altura alvo. O objetivo é usar o mínimo de glicocorticóide para suprimir o excesso de produção de andrógenos. É importante ter em mente que o uso de glicocorticóide exógeno previne o aumento dos andrógenos e, conseqüentemente, evita o crescimento rápido com avanço da idade óssea. Por outro lado, o excesso de glicocorticóide inibe o crescimento normal (6,14,48). Assim, crianças que são tratadas com doses maiores que as necessárias podem apresentar retardo no crescimento, sinais e sintomas "cushingóides" e atraso da idade óssea, enquanto que o tratamento com doses inadequadamente baixas pode levar à precocidade sexual, além de afetar o crescimento e a idade óssea (48).

Os parâmetros clínicos utilizados na avaliação da eficácia do tratamento incluem medidas de velocidade de crescimento e maturação esquelética (idade óssea) (14,49), sinais de hipercortisolismo (hipertensão, ganho de peso, estrias) e o padrão dos ciclos menstruais em mulheres pós-puberais (14). A monitorização laboratorial é realizada através da dosagem plasmática de esteróides, eletrólitos e atividade da renina plasmática. Entre as dosagens hormonais, as mais importantes são a androstenediona e a testosterona, visto que refletem com adequação a presença ou não do hiperandrogenismo, independentemente dos níveis da 17- α -hidroxiprogesterona. Os níveis de

androstenediona encontram-se dentro da normalidade na maioria dos pacientes com tratamento adequado e invariavelmente aumentados naqueles que recebem doses inadequadamente baixas de glicocorticóides (22). Os níveis de testosterona dentro da normalidade representam um tratamento adequado para a maioria dos pacientes masculinos pré-púberes e femininos em qualquer faixa etária. Porém, não refletem a produção adrenal de andrógenos nos pacientes masculinos durante os primeiros seis meses de vida, durante a puberdade e na vida adulta devido a produção testicular de testosterona (22,24). A determinação da concentração plasmática da 17- α -hidroxiprogesterona através de uma única dosagem tem validade discutível devido às influências combinadas do estresse, ritmo circadiano e tempo de uso do glicocorticóide. Assim, uma elevação da 17- α -hidroxiprogesterona pela manhã pode chegar a valores normais no final da tarde, até mesmo em pacientes com controle hormonal inadequado (14,48). Os valores da 17- α -hidroxiprogesterona correlacionam-se muito pouco com o controle terapêutico, que é alcançado quando a taxa de crescimento e a idade óssea são adequados. Por esta razão, deve-se ter cautela ao analisar-se os níveis da 17- α -hidroxiprogesterona, não sendo necessário mantê-los na faixa normal através de freqüentes aumentos ou reduções nas doses de glicocorticóides, já que estas variações são prejudiciais ao crescimento (48). A normalização da 17- α -hidroxiprogesterona correlacionou-se com bom controle clínico apenas quando várias amostras de plasma foram obtidas ao longo de 30 horas para controlar a variação circadiana deste esteróide (20). Cabe salientar, novamente, que os valores normais de cada dosagem hormonal dependem da metodologia empregada e do laboratório que a utiliza.

Em conclusão, no seguimento dos pacientes com HAC-21OH são importantes, principalmente, os parâmetros clínicos (peso, altura, velocidade de crescimento, idade-óssea). As dosagens hormonais devem ser empregadas rotineiramente, porém sempre avaliadas no contexto clínico de cada paciente.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO INTRAUTERINO

A genitália ambígua é uma das manifestações clínicas mais freqüentes em neonatos do sexo feminino com HAC-21OH. Esta condição necessita de múltiplos procedimentos cirúrgicos para a sua correção adequada e está associada a importantes problemas psicológicos, como homossexualismo e infertilidade (1,5). O tratamento durante a vida fetal pode minimizar a virilização da genitália externa dos fetos femininos, eliminar a necessidade de uma cirurgia plástica e, assim, evitar os resultados insatisfatórios geralmente observados na reconstrução da genitália. Além disso, pode evitar a masculinização do

cérebro fetal, a qual se reflete nos distúrbios de secreção de gonadotrofinas e pode estar relacionada com o comportamento anormal de algumas destas pacientes (49). Portanto, a prevenção da genitália ambígua através do diagnóstico e tratamento intrauterino se constitui em uma medida importante para o manejo da HAC-21OH.

Até recentemente, o diagnóstico pré-natal era estabelecido apenas na 16ª semana de gestação, através de uma amniocentese, por dois métodos: dosagem dos níveis de 17- α -hidroxiprogesterona e tipagem do HLA das células amnióticas com a obtenção do cariótipo do feto (1,50,51,52). O primeiro método pode, ocasionalmente, fornecer um diagnóstico incorreto em paciente com HAC-21OH forma virilizante simples (já foram demonstrados falsos-negativos em relação aos níveis de 17- α -hidroxiprogesterona), e o segundo, traz problemas em casos de recombinação intra-HLA (1,52). Entretanto, se estes dois métodos são utilizados em conjunto, tem-se um diagnóstico pré-natal bastante acurado (1,51,52). Atualmente, porém, a biópsia das vilosidades coriônicas na 10ª semana de gestação de uma gestante com risco de dar a luz a uma criança com HAC-21OH permite o diagnóstico pré-natal mais precoce (1,3,52,53,54). Através de uma amostra das vilosidades coriônicas pode-se analisar o DNA pelo método de hibridização Southern blot e determinar o cariótipo fetal. Com a utilização de sondas ("probes") de DNA apropriadas, o polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição demonstram os genes alelos para as classes I (HLA - A, - B ou - C) e II (HLA - DR, - DP e DQ), do sistema HLA para o quarto componente do complemento (C4A/C4B) e para a 21-hidroxilase transmitidos pelos pais e presentes no genótipo, permitindo também o diagnóstico desta anormalidade (52,53,54,55).

Mesmo com a existência destes avançados métodos de diagnóstico pré-natal, preconiza-se o início do tratamento intrauterino entre a 5ª e 6ª semanas de gestação das mulheres que apresentam possibilidade de gerar uma criança com HAC-21OH, já que a genitália externa começa a ser masculinizada entre a 6ª e 8ª semanas, antes da factibilidade de qualquer um dos métodos. A dexametasona, administrada à gestante, é o fármaco utilizado nestas situações, sendo geralmente efetivo; ou seja, diminui o grau de virilização da genitália externa e evita a crise adrenal logo após o nascimento naqueles pacientes com a forma perdedora de sal (50,53,56). A dose de dexametasona utilizada geralmente é de 1 a 1,5 mg/dia, e a determinação dos níveis de cortisol (séricos e urinários) e do estriol (urinário, sérico e/ou no líquido amniótico) da gestante é importante para o controle da efetividade do tratamento (50,56,57). A primeira medida visa analisar o nível de supressão da secreção de cortisol materno e a segunda, avalia a função adrenal do feto (5,56,57). O uso de dexametasona para o tratamento intrauterino da HAC-21OH baseia-se na fisiopatologia desta doença e na sua capacidade de atravessar a barreira placentária (50,56).

A eficácia do tratamento intrauterino pode ser avaliada através da comparação da virilização da genitália externa de uma menina tratada com a da irmã mais velha (não tratada). Nesta situação, a classificação de Prader (Fig. 2) tem sido utilizada para avaliar o grau de virilização da genitália. Speiser e cols. (52) revisaram um grupo de pacientes tratados, concluindo que a dexametasona geralmente é eficaz e deve ser utilizada. Alguns aspectos que justificariam o seu uso seriam: 1) quase todas as meninas tratadas intraútero que tinham uma irmã mais velha afetada não tratada, apresentaram menor grau de virilização ao nascimento quando comparadas com suas respectivas irmãs; 2) antes do advento do tratamento intrauterino com dexametasona, nunca tinha sido descrito um caso de uma menina afetada com genitália completamente normal, enquanto que já foram observados casos de meninas com genitália normal após esta modalidade terapêutica; 3) não foram detectados riscos maternos e fetais importantes decorrentes do tratamento com dexametasona.

Neste contexto, torna-se importante a detecção de casais sob o risco de gerarem uma criança portadora da deficiência da 21-hidroxilase. Na prática, estes casais heterozigotos são aqueles que já tiveram uma criança com HAC-21OH. Deste modo, se um casal formado por dois indivíduos sabidamente heterozigotos deseja ter um filho, é importante ter em mente que há uma chance de 25% da criança ser afetada, e se isso ocorrer, há uma probabilidade de 50% de ser menina e sofrer algum tipo de virilização. Em outras palavras, de cada 8 nascimentos, 3 meninas e 4 meninos não correriam o risco de desenvolver uma genitália ambígua e apenas 1 menina estaria sob este risco. Assim, como 7 fetos seriam tratados desnecessariamente, é importante o estabelecimento do sexo fetal e do diagnóstico da HAC-21OH o mais breve possível, para apenas dar continuidade ao tratamento em casos de fetos femininos com a doença (6,14,50). Speiser e cols. (52) recomendam a biópsia das vilosidades coriônicas como o procedimento diagnóstico de escolha, já que sua eficácia e segurança são comparáveis a da amniocentese e, além disso, com este último método há um grande período latente até a confirmação diagnóstica, fazendo com que muitas gestantes recebam dexametasona desnecessariamente por tempo prolongado.

É importante salientar que o tratamento intrauterino com dexametasona é contestado por alguns autores, tornando-o ainda controverso (50,58). Estes autores, apresentam as seguintes justificativas para esta posição: 1) sete de 8 fetos seriam tratados desnecessariamente; 2) pelo menos 2/3 das meninas mesmo tratadas acabam necessitando de algum tipo de correção cirúrgica para a genitália externa; 3) a experiência obstétrica com o uso de dexametasona é relativamente pequena, não sendo possível garantir que a dexametasona não possua efeitos teratogênicos (12), mesmo tendo sido eles detectados apenas em animais tratados com altas doses (50); 4) não há

estudos que avaliam os efeitos a longo prazo deste tratamento em crianças não portadoras da doença que foram tratadas desnecessariamente (12); 5) as complicações maternas não foram estudadas com detalhe, porém sintomas "cushingóides" já foram detectados (ganho de peso importante, estrias, hipertensão, edema, intolerância à glicose e hirsutismo) (50,59). Assim, mesmo não havendo consenso quanto à indicação rotineira deste tratamento, todos os investigadores concordam que o tratamento pré-natal permanece experimental e deve ser realizado apenas em centros de pesquisa clínica (12).

CONCLUSÕES

A HAC-21OH, incluindo as formas clássica e não clássica, é uma importante patologia adrenal pela sua alta prevalência e pelas suas graves repercussões. A insuficiência adrenal, com ou sem perda salina evidente, e a genitália ambígua em crianças do sexo feminino constituem manifestações clínicas relevantes da HAC-21OH forma clássica. O seu diagnóstico precoce permite um melhor planejamento cirúrgico para a correção da genitália e evita o quadro grave de insuficiência adrenal, que pode ser acompanhado de perda salina importante e levar a complicações graves como a sepse. Além disso, o diagnóstico e o tratamento intrauterino, além de evitar a instalação do quadro de insuficiência adrenal, pode prevenir a genitália ambígua ou, pelo menos, amenizar o grau de virilização da genitália de uma criança afetada do sexo feminino. Deste modo, facilita a correção cirúrgica, quando necessária, e reduz as chances desta criança vir a apresentar problemas de ordem psicológica no futuro. A longo prazo, o manejo satisfatório da HAC-21OH deve permitir um crescimento e desenvolvimento adequados, bem como uma vida com potencial reprodutivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHITE PC, NEW MI, DUPONT B. Congenital adrenal hyperplasia (second of two parts). *New Engl J Med* 1987; 316:1580-6.
2. WHITE PC, NEW MI, DUPONT B. Congenital adrenal hyperplasia (first of two parts). *New Engl J Med* 1987; 316:1519-24.
3. NEW MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48:15-22.
4. SPEISER PW, WHITE PC, NEW MI. Congenital adrenal hyperplasia. In James VHT, ed. *The Adrenal Gland*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992:327-71.
5. MIGEON CJ, DONOHOU PA. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:277-96.
6. BROOK CGD. The management of classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol Oxf* 1990; 33:559-67.

7. AZZIZ R, DEWAILLY D, OWEBACH D. Nonclassical adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:810-5.
8. DONALDSON MD, THOMAS PH, LOVE JG, MURRAY GD, McNINCH AW, SAVAGE DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child* 1994; 70:214-8.
9. CONTE, GRUMBACH MM. Abnormalities of sexual determination & differentiation. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*. 4th ed. London: Appleton & Lange, 1994:471-500.
10. DUMIC M, BRKLJACIC L, MARDESIC D, PLAVSIC V, LUKENDA M, KASTELAN A. "Cryptic" form congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in the Yugoslav population. *Acta Endocrinol* 1985; 109:386-92.
11. LEBOVITZ RM, PAULI RM, LAXOVA R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child* 1984; 138:571-3.
12. MILLER WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:241-6.
13. NEW MI, LORENZEN F, LERNER AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:320-6.
14. HUGHES IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1988; 63:1399-1404.
15. SIPPPELL WG, BECKER H, VERSMOLD HT, BIDLINGMAIER F, KNORR D. Longitudinal studies of plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol and cortisone determined simultaneously in mother and child at birth and during the early neonatal period. I. Spontaneous delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:971-85.
16. MURPHY JF, JOYCE BG, DYAS J, HUGHES IA. Plasma 17-hydroxyprogesterone concentrations in ill newborn infants. *Arch Dis Child* 1983; 58:532-4.
17. HUGHES IA, WINTER JSD. The application of a serum 17OH-progesterone radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1976; 88:766-73.
18. PETERSEN KE, CHRISTENSEN T. 17-hydroxyprogesterone in normal children and congenital adrenal hyperplasia. *Acta Pediatr Scand* 1979; 68:205-11.
19. KAPLAN SA, LIPPE BM, LAFRANCHI SH, PARLOW A. 17-hydroxyprogesterone, progesterone, estradiol, and testosterone in congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:157-61.
20. HUGHES IA, WINTER JSD. 17-hydroxyprogesterone plasma renin activity in congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:141-56.
21. DAVID R, YOUSSEFNEJADIAN E. Plasma 17-hydroxyprogesterone in the newborn with congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:195-6.
22. CAVALLO A, CORN C, BRYAN GT, MEYER WJ. The use of plasma androstenedione in monitoring therapy of patients with adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1979; 95:33-7.
23. SOLOMON IL, SCHOEN EJ. Blood testosterone values in patients with congenital virilizing adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital adrenal hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:163-72.
24. DAVID M, GHALI I, GILLET P, et al. Management of congenital adrenal hyperplasia by determinations of plasma testosterone, 17-hydroxyprogesterone, and adrenocorticotropic hormone levels and plasma renin activity: a comparison with the classic method based on urinary steroids determination. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:183-94.
25. HAMMOND KB. Normal biochemical & hematologic values. In: Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, Levin MJ, eds. *Current pediatric diagnosis & treatment*. 12th ed. London: Appleton & Lange, 1995:1202-12.
26. LIPTON HL, TAN SY, NOTH R, MULROW PJ, GENEL M. Usefulness of plasma renin activity in monitor mineralocorticoid replacement in salt-losing congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:127-39.
27. KOTCHEN RA, STRICKLAND AL, RICE TW, WALTERS DR. A study of the renin-angiotensin system in newborn infants. *J Pediatr* 1972; 80:938-46.
28. SASSARD J, SANN L, VINCENT M, FRANCOIS R, CIER JF. Plasma renin activity in normal subjects from infancy to puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:524-5.
29. WHITE PC, GROSSBERGER D, ONUFER B, et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near of the gene encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1089-93.
30. WHITE PC, NEW MI, DUPONT B. Structure of the steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:5111-15.
31. HIGASHI Y, YOSHIOKA H, YAMANE M, et al. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:2841-45.
32. SCHNEIDER PM, CARROL MC, ALPER CA, et al. Polymorphism of the human complement C4 and steroid 21-hydroxylase genes. Restriction fragment length polymorphisms revealing structural deletions, homoduplications and size variants. *J Clin Invest* 1986; 78:650-57.
33. WERKMEISTER JW, NEW MI, DUPONT B, et al. Frequent deletion and duplication of the steroid 21-hydroxylase genes. *Am J Hum Genet* 1986; 39:461-69.
34. MILLER WL. Gene conversions, deletions, and polymorphisms in congenital adrenal hyperplasia. *Am J Hum Genet* 1988; 42:4-7.
35. WHITE PC, VITEK A, DUPONT B, et al. Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:4436-40.
36. HARADA F, KIMURA A, IWANGA T, et al. Gene conversion-like events cause 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:8091-94.
37. MANFRAS BJ, SWINYARD M, RUDERT WA, et al. Altered CYP21 genes in HLA-haplotypes associated with congenital adrenal hyperplasia (CAH): a family study. *Hum Genet* 1993; 92:33-9.
38. YOUNG MC, HUGHES IA. Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Arch Dis Child* 1990; 65:441-4.
39. LINDER BL, ESTEBAN NV, YERGEY AL, WINTERER JC, LORIAUX DL, CASSORLA F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117:892-6.
40. KERRIGAN JR, VELDHUIS JD, LEYO SA, IRANMANES HA, ROGOL AD. Estimation of daily cortisol production and

- clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1505-10.
41. SANDRINI R, JOSPE N, MIGEON CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 388:56-60.
 42. YOUNG MC, HUGHES IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65:312-4.
 43. HAYNES RC. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios córtico-supra-renais. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991:951-72.
 44. SPRITZER P, BILLAUD L, THALABAD JC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:642-6.
 45. MULLIS PE, HINDMARSH PC, BROOK CGD. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990; 150:22-5.
 46. MULAİKAL RM, MIGEON CJ, ROCK JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316:178-82.
 47. KUHNLE U, BOLLINGER M, SCHWARZ HP, KNORR D. Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:123-6.
 48. APPAN S, HINDMARSH PC, BROOK CGD. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64:1235-9.
 49. EINAUDI S, LALA R, CORRIAS A, MATARAZZO P, PAGLIARDINI S, de SANCTIS C. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol* 1993; 6:173-8.
 50. MIGEON CJ. Editorial: coments about the need for prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:836-7.
 51. DÖRR HG, SIPPELL WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic fluid steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:117-20.
 52. SPEISER PW, LAFORGIA N, KATO K, et al. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:838-48.
 53. FOREST MG, DAVID M, MOREL Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:75-82.
 54. SPEISER PW, WHITE PC, DUPONT J, ZHU D, MERCADO AB, NEW MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency by allele-specific hybridization and Southern blot. *Hum Genet* 1994; 93:424-8.
 55. RUMSBY G, HONOUR JW, RODECK C. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by direct detection of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene. *Clin Endocrinol Oxf* 1993; 38:421-5.
 56. PANG S, POLLACK MS, MARSHALL RN, IMMKEN L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Engl J Med* 1990; 322:111-5.
 57. NEW MI. Present status of prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. In: Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, eds. *Congenital Adrenal Hyperplasia*. Baltimore: University Park Press, 1977:511-26.
 58. PANG S, CLARK A. Newborn screening, prenatal diagnosis and prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1990; 1:300-7.
 59. PANG S, CLARK A, FREEMAN LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:249-53.