

# DEFICIÊNCIA DE 11 $\beta$ -HIDROXILASE - RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

11 $\beta$ -HIDROXYLASE DEFICIENCY - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

FERNANDA DE AZEVEDO CORRÊA\* , DANIELLE ABREU DA COSTA\*\*

**RESUMO:** Neste artigo, apresentamos um caso de puberdade precoce associado à hipertensão arterial sistêmica em paciente pediátrico do sexo masculino atendido no ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas. Após investigação diagnóstica, foi constatada disfunção congênita da esteroidogênese adrenal, especificamente hiperplasia congênita de adrenal secundária à deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase. Dispomos aqui o relato, discussão do caso clínico e uma breve revisão sobre esta rara deficiência.

**Palavras-chave:** Puberdade precoce, hiperplasia congênita de adrenal, deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase.

**ABSTRACT:** This article presents a case of precocious puberty associated to systemic and arterial hypertension in a male pediatric patient attended at the Araujo Lima Ambulatory of the University Hospital Getúlio Vargas. After the diagnostic investigation, it was found congenital dysfunction of the adrenal steroidogenesis, specifically congenital adrenal hyperplasia secondary to the 11 $\beta$ -Hydroxylase deficiency. Here in the report, there is the discussion of the case in a brief review on this rare deficiency.

**Keywords:** Precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, deficiency of 11 $\beta$ -Hydroxylase.

## INTRODUÇÃO

A glândula adrenal é dividida funcionalmente nas camadas: glomerulosa, reticular e fasciculada responsáveis pela produção de mineralocorticóides, hormônios sexuais e glicocorticóides, respectivamente. Nesta última camada, para a produção do cortisol são necessárias cinco enzimas, entre as quais está a 11 $\beta$ -Hidroxilase. Essa produção hormonal é regulada principalmente pelo ACTH em um mecanismo de retrocontrole negativo.

A deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase é causada por mutações no gene *CYP11B1*, sendo a segunda causa de hiperplasia adrenal congênita (HAC). Esta condição é bastante rara, ocorrendo em menos de 5% dos casos. O bloqueio na via de formação do cortisol implica em perda do retrocontrole negativo e conseqüente aumento do ACTH. Ocorre então hiperestimulação das

adrenais com acúmulo de mineralocorticóides, andrógenos e precursores do cortisol resultando em puberdade precoce em meninos, virilização em meninas e hipertensão arterial (HAS).<sup>1,3,8</sup>

## RELATO DO CASO

JVSP, sexo masculino, natural e procedente de Manaus (AM). Iniciou, aos três anos, quadro de acne, sudorese, surgimento de pêlos no púbis e axila, aumento do pênis e da estatura. Evoluiu com progressão dos sintomas e, aos cinco anos e oito meses, foi levado ao ambulatório de endocrinologia pediátrica para investigação diagnóstica.

Antecedentes: Parto normal, não chorou ao nascer, peso: 4,210 kg, comprimento: 53 cm, PC: 35 cm. Andou aos onze meses, falou ao 1 ano e 2 meses, não estuda. Vacinação completa para a idade. Mãe relata varicela aos três anos.

\* Especialista em Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica, Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do HUGV – Faculdade de Medicina da Ufam  
\*\* Médica Residente de Clínica Médica (R2) – HUGV

Ao exame físico, apresentava pêlos pubianos P4 pelos critérios de Tanner, testículos pré-púberes, medindo 1,5 e 2,0 cm nos seus maiores diâmetros e pênis com aumento do diâmetro e 7,5 cm de comprimento (aproximadamente 2 desvios padrões acima da população de mesma faixa etária). Desvio padrão de altura de + 5,21, velocidade de crescimento de 16 cm/ano e idade óssea de 12 anos (aos quatro anos e onze meses). PA: 140 x 80 mmHg, elevada para a faixa etária. Demais órgãos e sistemas sem alterações.

Em função da virilização com presença de testículos pré-púberes, a hipótese diagnóstica no ambulatório foi de puberdade precoce periférica, uma vez que a puberdade precoce de origem central, com aumento das gonadotrofinas, causaria o aumento testicular com produção de testosterona nessa localização. A localização adrenal é a mais prevalente nesses casos com produção elevada de andrógenos.<sup>7</sup> As hipóteses etiológicas foram tumor adrenal produtor de testosterona e, pela presença de HAS, hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11β-Hidroxiase.

Puberdade precoce periférica ou Independente de gonadotrofinas	}	1. Tumor adrenal produtor de testosterona; 2. Hiperplasia adrenal congênita (deficiência de 11β- Hidroxilase pela presença de HAS).
--	---	--

Figura 1 – Hipóteses diagnósticas

Aventadas estas hipóteses etiológicas foram solicitados os seguintes exames:

NOME	08.05.07	10.05.07	16.07.07	28.09.07	Referência
[DHEA] soro	113µg/dl↑	3,15ng/ml		1070ng/ml↑↑	2,8-85,2µg/dl 0,3-3,5nµ/ml
Estradiol-17β	16pg/ml				<5 a 20pg/ml
Testosterona Total	1,9mg/ml↑			293pg/ml↑	0,03-0,32mg/ml 40 a 300pg/ml
Cortisol basal	4,5µg/dl				6,2-19,4µg/dl
17α hidroxigest				1630ng/dl↑	1 a 82ng/dl
FSH				20.11mUI/ml↑	1,5 a 15,5mUI/ml
LH				15.16mUI/ml↑	1,4-7,8mUI/ml
Na/K			139/3,6		

Figura 2 – Exames hormonais basais

Na figura 2, verificamos o aumento das gonadotrofinas produzidas na hipófise: Hormônio Luteinizante (LH) e Folículo Estimulante (FSH); aumento dos andrógenos (testosterona e 17α hidroxiprogesterona); níveis normais de estradiol e cortisol. Estes valores serão discutidos mais adiante.

Após exames iniciais, em função da hipótese de HAC por deficiência de 11β-Hidroxiase, foi realizado o teste da cortrosina (250 mcg) para definição diagnóstica com o seguinte resultado:

TEMPOS	0 min	0 min	0 min
Cortisol (µg/dL)	7,9	8,6	8,7
17-OHP (ng/dL)	920	989	878
11-Desoxicortisol (ng/mL)	397	420	432
<b>Referência: &lt;8ng/mL</b>			

Figura 3 – Teste da Cortrosina (250mcg)

O teste confirma a hipótese de HCA por deficiência de 11β-Hidroxiase por elevação sérica do composto 11-desoxicortisol (também chamado de composto S) formado imediatamente proximal a deficiência enzimática. Observa-se ainda elevação discreta da 17-hidroxicortisona, pois esta também está localizada acima do defeito da 11β-Hidroxiase.

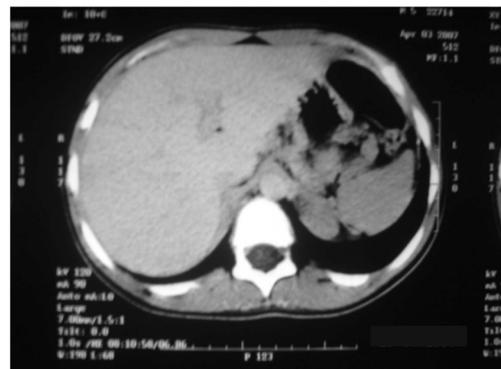


Figura 4 – Tomografia computadorizada de abdome evidenciando formação expansiva em adrenal esquerda

A tomografia de abdome revelou formação expansiva em adrenal esquerda com provável hiperplasia de adrenal direita.

Confirmado o diagnóstico de HAC por deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase, foram tomadas as seguintes condutas: Captopril 25 mg/dia (posteriormente substituído por Espironolactona), Prednisolona (2 mg/m<sup>2</sup> SC/dia) e Acetato de Leuprorrelina (pela ativação precoce do eixo conforme elevação de LH e FSH).

Programação: Realizar estudo genético e manter o tratamento por 1 ano observando se haverá resolução das massas adrenais, uma vez que estes tumores podem tornar-se autônomos, o que implica em retirada cirúrgica.

## DISCUSSÃO

Neste paciente, do serviço do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), durante a consulta ambulatorial, já foi feita a hipótese de puberdade precoce periférica ou independente de gonadotrofinas pelo exame físico. A presença de HAS foi fundamental para suspeitar de HAC por deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase. Nos exames basais iniciais ficou constatado o aumento das gonadotrofinas coriônicas humanas produzidas pela hipófise, porém essa elevação não afasta a disfunção adrenal, uma vez que valores permanentemente elevados de andrógenos podem ativar o eixo hipotálamo-hipófise-testículo,<sup>3</sup> e o paciente em questão havia passado anos sem acompanhamento médico mesmo com alto grau de virilização.

A HAC causada pela deficiência da enzima 11 $\beta$ -Hidroxilase é o segundo tipo mais comum, correspondendo, no máximo, a 5% de todos os casos.<sup>1</sup> A frequência estimada é de 1:100.000 nascimentos, podendo ser maior em populações com alto grau de endogamia, chegando a 1:30.000 em Israel. Esta deficiência enzimática decorre de mutações no gene *CYP11B1* que a codifica. Nestas populações de maior prevalência, são observadas mutações recorrentes, sendo características as mutações R448H e R448C. Uma terceira mutação, a Q356X, foi descrita em americanos de origem africana. Entre brasileiros, esta última foi re-

latada em cinco pacientes negros apontando para uma origem semelhante.<sup>1,2</sup>

O quadro clínico é semelhante ao da HCA por deficiência de 21-Hidroxilase (21-OH) forma não perdedora de sal. Na ausência de 11 $\beta$ -Hidroxilase, ocorre uma falha na última etapa da síntese de glicocorticóides, havendo então diminuição da produção de cortisol com superprodução de andrógenos e mineralocorticóides.

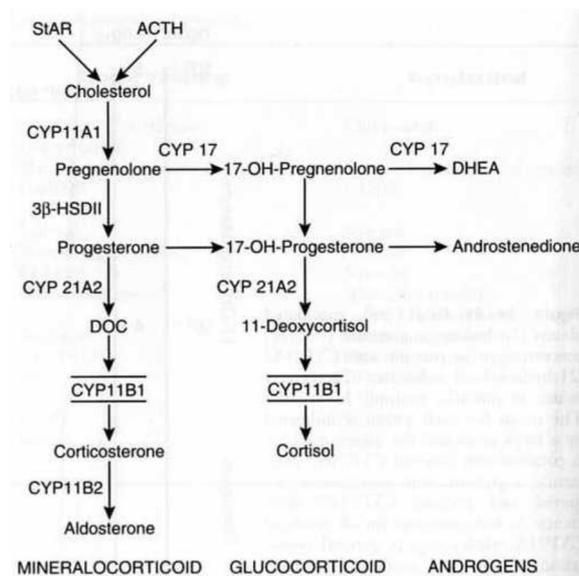


Figura 5 – Córtex Adrenal na deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase. A síntese normal de cortisol está prejudicada, causando aumento do ACTH por perda do feedback negativo. O resultado é a deficiência de cortisol com excesso de mineralocorticóide e desoxicorticosterona, além da excessiva secreção adrenal de andrógenos.

Fonte – KRONENBERG, Henry M. *et al.* *Williams Textbook of Endocrinology*. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 532-538.

Como consequência, ocorre virilização do feto feminino em graus variados, que vão desde clitoromegalia a uma genitália externa indistinguível de uma genitália masculina criptorquídica. Neste último caso, uma menina pode ser criada como menino até a idade adulta. Esta conduta deve ser evitada porque as estruturas genitais internas encontram-se intactas, podendo a doença ser tratada com reposição hormonal e cirurgia. Alguns poucos estudos relatam que a deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxilase constitui uma infrequente, mas não rara causa de hirsutismo e/ou oligomenorréia hiperandrogênica na mulher adulta.<sup>4</sup>

No sexo masculino, a doença se manifesta como puberdade precoce. Outros sinais de excesso de andrógenos incluem acne, diminuição da espermatogênese, crescimento somático e maturação esquelética acelerados, causando fechamento prematuro das epífises e baixa estatura no adulto.

Um sinal marcante na deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxiase, e que geralmente a distingue da deficiência de 21-OH é, sem dúvida, a hipertensão arterial (30 a 60% dos casos) geralmente associada à alcalose metabólica, ambos conseqüentes ao excesso de desoxicorticosterona (DOC), um precursor da aldosterona.

Tendo em vista o mecanismo fisiopatológico da doença, ficam mais claros os critérios laboratoriais para diagnóstico. Como o 11-desoxicortisol e a desoxicorticosterona não podem ser convertidos em cortisol e corticosterona na zona fasciculada, não ocorre a inibição fisiológica do ACTH que persiste estimulando a adrenal. Dessa forma, a deficiência de 11 $\beta$ -Hidroxiase é confirmada pela elevação sérica basal ou após estímulo com ACTH destes precursores (o 11-desoxicortisol costuma apresentar valores basais extremamente elevados, sendo imprescindível a sua dosagem). O paciente aqui relatado apresentou o nível sérico de 11-desoxicortisol basal quase 40 vezes o valor normal, mantendo sempre valores alterados pós-estímulo com cortosina.

O cortisol está baixo ou no intervalo esperado. O ACTH está muito acima da normalidade e também se mostram elevados os compostos androgênicos (testosterona e sulfato de desidroepiandrosterona). Os valores de 17-hidroxiprogesterona estão aumentados, mas não o suficiente para caracterizar uma deficiência de 21-OH.<sup>1</sup>

O tratamento consiste na reposição de glicocorticóides na forma de hidrocortisona oral (10 a 20 mg/m<sup>2</sup>/dia) em duas tomadas ou acetato de cortisona 25 mg/dia em duas tomadas. Naqueles que apresentam maturação de epífises, podem ser usados prednisona e dexametasona pela meia vida maior. Em situações de estresse ou infecção, a dose deve ser aumentada.<sup>1</sup> Segundo um estudo publi-

cado em 2004, pacientes com deficiência de 21-OH, tratados por um ano com dose única matinal de prednisolona, parecem alcançar melhor controle clínico e hormonal que aqueles usando três doses diárias de hidrocortisona.<sup>6</sup>

A hipertensão pode ser tratada com espironolactona ou amiloride (ideal para HAS leve com hipocalcemia em razão da ação da aldosterona). Se um outro anti-hipertensivo for necessário está indicado um bloqueador de canais de cálcio.

Para correção de genitália ambígua, no caso de feto feminino, existe a reconstrução cirúrgica e psicoterapia.

## REFERÊNCIAS

- MELLO, Maricilda P.; CASTRO, Margaret de. Deficiência da 11 $\beta$ -Hidroxiase. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 48, n. 5, p. 713-723, 2004.
- MONTE, Osmar; KOCHI, Cristiane. *Endocrinologia para o Pediatra*. 3. ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2006. p. 269-276.
- KRONENBERG, Henry M. et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10. ed. Philadelphia: Ed. Saunders, 2003. p. 532-538.
- E. CARMINA, G. Malizia; PAGANO, M.; JANNI, A. Prevalence of Late-onset 11 $\beta$ -Hydroxylase Deficiency in Hirsute Patients. *J. Endocrinol Invest.*, september 1, 1988.
- GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. *Tratado de Medicina Interna*. Tradução da 22. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, p. 1.650-1.651.
- C ALDATO, Milena C. F.; KATER, Claudio E. One-Year Clinical Evaluation of Single Morning Dose Prednisolone Therapy for 21 - Hydroxylase Deficiency. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 48, n. 5, p. 705-712, 2004.
- GREENSPAN, Francis S.; GARDNER, David G. *Basic & Clinical Endocrinology*. 20. ed. EUA: McGraw-Hill Companies, 2001. p. 362-384.
- VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. p. 451-457.