

HIPERPLASIA CONGENITA DA SUPRA-RENAL NAO CLASSICA (HCSR-NC) POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE: AVALIAÇÃO CLÍNICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE DUAS FAMÍLIAS PORTUGUESAS

Lurdes Godinho de Matos¹, Diana Antunes², Susana Gomes⁴, Iris Pereira-Caetano⁴, João Gonçalves⁴, Sara Castelo Branco⁵, Lurdes Lopes³, Teresa Kay²
¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. ²Serviço de Genética Médica. Hospital de D.ª Estefânia.
³Serviço de Pediatria. Hospital de D.ª Estefânia. ⁴Unidade de Genética Molecular. Departamento de Genética Humana - Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge. ⁵ Serviço de Medicina 4. Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução:

A hiperplasia congénita da supra renal surge por deficiência de 21-hidroxilase em 90-95% dos casos. É uma das doenças hereditárias de transmissão autossómica recessiva mais frequente. A gravidade da doença resulta do grau de deficiência enzimática da 21-hidroxilase, que depende da mutação que ocorre no gene *CYP21A2*. Pode ter duas apresentações clínicas: a forma clássica (perdedora de sal ou simplesmente virilizante) mais grave e a forma não clássica (ou expressão tardia) com bloqueio enzimático menos grave.

Objetivos:

Estudo de duas famílias portuguesas com HCSR-NC para melhor avaliação clínica e aconselhamento genético dessas famílias.

Métodos:

Nos Casos índice (CI) foram avaliadas: manifestações clínicas, doseamentos hormonais (prova de tetracosactídeo) e terapêuticas. Nas amostras de ADN dos membros das famílias foram pesquisadas as 9 mutações mais frequentes em *CYP21A2*, a deleção completa do *CYP21A2*, a conversão no pseudogene não funcional *CYP21A1P* ou quimeras *CYP21A1P_CYP21A2* por restrição enzimática ou MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*).

Resultados:

Família 1 (Fig.1): CI - indivíduo do sexo feminino, 31 anos, com diagnóstico de HCSR aos 6 anos no contexto de investigação de pubarca precoce, com prova de tetracosactídeo compatível (17-Hidroxiprogesterona > 10-15 ng/ml). Fez estudo molecular do gene *CYP21A2* que identificou mutação g.1683G>T (suave – associada a deficiência parcial em 21-OH de ~50%) e um alelo do *CYP21A2* não funcional (grave – associado a deficiência nula em 21-OH) em heterozigotia. A associação destas duas alterações confere uma deficiência moderada de 21-OH forma não-clássica. A mãe era heterozigótica/portadora do alelo *CYP21A2* não funcional e os pai, irmão e cônjuge eram heterozigotos para a mutação g.1683G>T (suave). O alelo não funcional foi caracterizado por MLPA tendo revelado tratar-se de uma conversão génica parcial que compreende os exões 1 a 3 do *CYP21A2*.

Família 2 (Fig.2): CI - indivíduo sexo feminino, 45 anos, com hirsutismo e oligomenorreia desde 35 anos e prova de tetracosactídeo compatível com HCSR-T. O estudo genético identificou mutação g.1683G>T (suave) numa cópia e g.655A/C>G noutra (mutação de *splicing* grave – associada a uma deficiência reduzida da 21-OH<5%): genótipo patogénico. Na sequência do estudo genético familiar foram identificadas duas irmãs (36 e 40 anos) assintomáticas mas com genótipo patogénico validando o diagnóstico de HCSR-T.

Figura 1 – Família 1

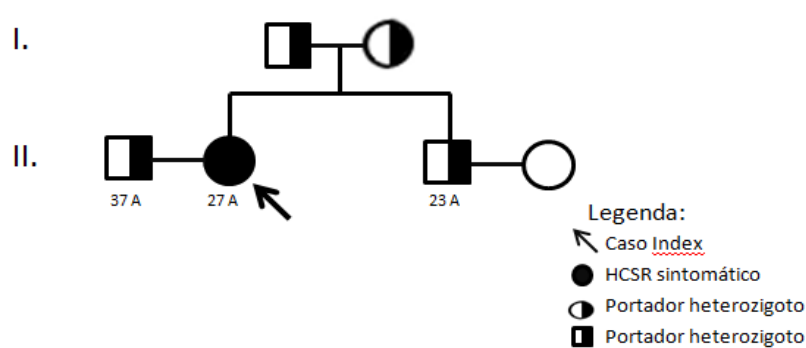
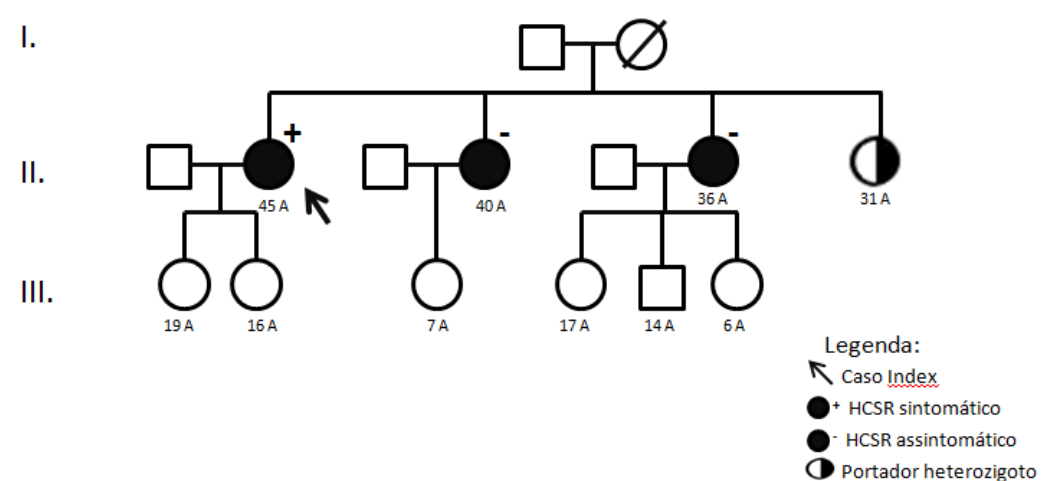


Figura 2 – Família 2



Discussão:

Indivíduos afetados ou portadores de mutação grave no gene *CYP21A2* podem ter descendência com forma clássica se o parceiro for também portador de mutação grave.

O estudo genético do casal (Família 1) prevê em cada gravidez um risco de 50% de descendência com HCSR-NC pelo que o casal em causa não tem indicação para DPN. Na Família 2 devem realizar estudos genéticos os descendentes dos membros afetados após os 18 anos ou antes, se sintomáticos ou se pretenderem procriar.

O aconselhamento genético pré-concepcional é fundamental na programação da gravidez, evitando terapêuticas e ansiedades desnecessárias.

Bibliografia:

- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. : Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–60.
- Deborah P. Merke, Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 –hydroxylase deficiency; *J Clin Endocrinol Metab*, March 2008, 93(3):653-660
- Alexandra Vieira et al, Hiperplasia congénita da supra-renal de expressão tardia por deficiência de 21-hidroxilase, Revisão da literatura e estudo genético preconcepção de cinco casais, *Acta Med Port.* 2011; 24(1):099-110
- Richard J. Auchus and Wibke Arlt. Approach to the Patient: The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 98(7): 2645–2655.
- Chistine M. Trapp and Sharon E. Oberfield. Recommendations for Treatment of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): an Update. *Steroids.* 2012 Mar 10; 77 (4): 342-346.
- Maria I. New, Moolamanni Abraham, Brian Gonzalez, Miroslav Domic, Maryam Razzaghy-Azar, David Chitayat, Li Sun, Mone Zaidi, Robert C. Wilson and Tony Yuen. Genotype–phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 12; 110(7): 2611–2616.
- Phyllis W. Speiser. Congenital Adrenal Hyperplasia . Published online 2015 Aug 20. doi: 10.12688/f1000research.6543.1