



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS

**PREVALÊNCIA DE TUMORES TESTICULARES DE RESTOS ADRENAIS E
FATORES ASSOCIADOS AO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**

CAMPINAS, 2015



CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS

**PREVALÊNCIA DE TUMORES TESTICULARES DE RESTOS ADRENAIS E FATORES
ASSOCIADOS AO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em
Ciências, na área de concentração em Pediatria

Orientadora Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini

Coorientador Prof. Dr. André Moreno Morcillo

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS E ORIENTADA PELA PROFA.
DRA. SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI

CAMPINAS, 2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Sa59p Santos, Carolina Taddeo Mendes dos, 1973-
Prevalência de tumores testiculares de restos adrenais e fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes com hiperplasia adrenal congênita / Carolina Taddeo Mendes dos Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Sofia Helena Valente de Lemos Marini.
Coorientador: André Moreno Morcillo.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hiperplasia suprarrenal congênita. 2. Tumor de resto suprarrenal. 3. Esteróide 21-Hidroxilase. 4. Neoplasias Testiculares. 5. Glândulas Suprarrenais. I. Lemos-Marini, Sofia Helena Valente de. II. Morcillo, André Moreno. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence of testicular adrenal rest tumors and factors associated to its development in patients with congenial adrenal hyperplasia

Palavras-chave em inglês:

Adrenal hyperplasia, Congenital
Adrenal rest tumor
Steroid 21-Hydroxylase
Testicular Neoplasms
Adrenal Glands

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Sofia Helena Valente de Lemos Marini [Orientador]
Andréa Trevas Maciel Guerra
Marcos Antonio Tambascia
Angela Maria Spinola e Castro
Adriana Aparecida Siviero Miachon

Data de defesa: 27-11-2015

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS

Orientador (a) PROF(A) DR(A) SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI

Coorientador (a) PROF(A). DR(A) ANDRÉ MORENO MORCILLO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI

2. PROF(A). DR(A). ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

3. PROF(A). DR(A). MARCOS ANTONIO TAMBASCIA

4. PROF(A).DR(A). ANGELA MARIA SPINOLA E CASTRO

5. PROF(A).DR(A). ADRIANA APARECIDA SIVIERO MIACHON

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 27 de novembro de 2015

DEDICATÓRIA

A vida caminha: ao meu pai, todo meu amor.

Saudade e gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini e ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, por terem me guiado em mais esta etapa da minha formação. Pelo exemplo de competência e dedicação à Medicina, no ensino e na assistência.

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior e à Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista pela valiosa contribuição na execução deste trabalho e em tantas outras etapas da minha vida acadêmica.

Ao Maurício por estar sempre do meu lado, nos bons e nos maus momentos. Pela sua paciência e apoio em mais esta etapa. Por me ensinar a ser mais forte e mais calma, embora nem sempre isso funcione! Por ser a razão maior da minha vida.

À minha família, por me fazer sorrir sempre. Por caminhar sempre ao meu lado. Especialmente aos meus pequeninhos, Lucas e Bruno, por me fazerem ainda mais feliz.

Ao Dr Daniel Lahan Martins e à Laurione Candido de Oliveira pela disponibilidade e interesse em contribuir para que as avaliações deste estudo fossem possíveis.

Aos pacientes e suas famílias, sempre prontos a colaborar.

RESUMO

Os tumores testiculares de restos adrenais (TTRA) podem ser causa importante de infertilidade em homens com Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). Conhecer sua prevalência e entender os fatores associados ao seu desenvolvimento pode ajudar a melhorar as taxas de fertilidade nestes pacientes.

Os objetivos deste estudo foram determinar a prevalência de TTRA em pacientes com a forma clássica da HAC por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-21) e avaliar possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento.

Trata-se de um estudo de corte transversal descritivo e analítico que avaliou pacientes do sexo masculino com a forma clássica da HAC-21. Foram analisados 38 pacientes com idades entre três e 27 anos, sendo 11 pré-púberes.

Os pacientes foram submetidos a ultrassonografia testicular e dosagem sérica de inibina B; obteve-se dados dos prontuários referentes a todas as avaliações feitas nos seis anos anteriores à ultrassonografia: antropometria, doses prescritas de glicocorticoide e dosagens de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, ACTH, renina e LH. Este período de seis anos foi dividido em três períodos de dois anos considerando-se como ponto zero a consulta mais próxima da data de realização da ultrassonografia. Para os dados antropométricos foram consideradas as consultas mais próximas do final de cada período.

Nove pacientes apresentaram TTRA sendo quatro pré-púberes, tendo o mais jovem cinco anos de idade. A média do maior diâmetro dos tumores foi 0,9 cm, tendo o maior deles 2,9 cm. A média de idade na ultrassonografia foi $15,2 \pm 6,7$ anos. Não houve diferença entre pacientes com e sem TTRA para os parâmetros clínicos (estatura, IMC e ajuste ao alvo parental) em nenhum dos três momentos analisados. Não houve diferença na concentração de inibina de pacientes com e sem TTRA.

Também não se encontrou diferença entre pacientes com e sem TTRA para as médias de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, ACTH, renina e LH em nenhum dos três períodos analisados. Entretanto, quando dividimos os pacientes em dois grupos, um com mediana dentro dos valores considerados normais e outro com mediana aumentada, metade dos pacientes com androstenediona aumentada nos dois anos prévios à avaliação, ou seja, no período mais próximo à ultrassonografia, apresentava TTRA ($p=0,018$ OR=8,00 [IC 95% 1,42 – 44,92]), enquanto no grupo de androstenediona normal apenas 16,7% dos pacientes tinham lesão.

Concluindo, a prevalência de TTRA foi 23,7%. Este estudo mostrou que os TTRA já ocorrem em pacientes pré-púberes e que o mau controle da doença tendo como referência a androstenediona é um dos possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento. Sugere-se então, que sua pesquisa deve iniciar-se nos primeiros anos da infância, especialmente em pacientes mal controlados.

Palavras chaves: Hiperplasia Suprarrenal Congênita; Tumor de Resto Suprarrenal; Esteroide 21-Hidroxilase; Neoplasias Testiculares; Glândulas Suprarrenais; Testículos

ABSTRACT

Testicular adrenal rest tumors (TART) can be one cause of infertility in men with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). Knowing its prevalence and understanding the factors associated with its development can help to improve fertility rates in these patients.

The aim of this study was to determine TART prevalence in male patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency (CAH-21) and to evaluate possible factors associated with its development.

This is a descriptive and analytical cross-section study which evaluated male patients with the classic CAH-21 form. Thirty eight male patients aged from three to 27 years, 11 of them prepubertal, were evaluated.

The patients were analyzed through testicular ultrasonography and serum inhibin B. Data from anthropometry, prescribed glucocorticoids doses, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, ACTH, renin and LH serum levels were obtained from medical records. All patients' consultations during the six years preceding the testicular ultrasonography were selected. This six-year period was divided in three two-year intervals, considering as time zero the nearest ultrasonography consultation. For the anthropometric data were considered the medical appointments closest to the end of each period.

TART were found in nine patients, four of them prepubertal, the youngest was five years old. The mean tumors diameter was 0.9 cm and the largest was 2.9 cm. The mean age at the ultrasonography was 15.2 ± 6.7 years. No difference was found between patients with and without TART related to clinical parameters (height and BMI z score and parental target adjust) in any of the three analyzed moments. There was no difference in serum inhibin B levels of patients with and without TART.

No difference was also found between patients with and without TART for 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, ACTH, renin and LH mean serum levels in any of the three periods of time. However, when the patients were divided into two groups, one with median within the normal range and other with increased median, half of patients with increased androstenedione median two years prior to the evaluation had TART ($p=0.018$ OR=8.00 [95% CI: 1.42 to 44.92]). In the normal androstenedione group only 16.7% of patients had TART.

Concluding, we found a TART prevalence of 23.7% in this group of patients. This study showed that TART can occur in prepubertal patients and that the control of the disease is one important factor associated with its development. Therefore, we suggest investigating

TART development early in childhood, especially in poorly controlled 21-OHD male patients.

Keywords: Adrenal Hyperplasia, Congenital; Adrenal Rest Tumor; Steroid 21-Hydroxylase; Testicular Neoplasms; Adrenal Glands; Testis

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - Presença de TTRA de acordo com as mutações encontradas	39
Figura 2 - Presença de TTRA na ultrassonografia em relação ao estágio puberal	41
Figura 3 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas em relação à presença de TTRA para cada um dos três períodos de avaliação	42
Figura 4 - Distribuição dos valores de LH em relação à presença de TTRA para cada um dos três períodos de avaliação nos pacientes púberes	46
Figura 5 - Distribuição dos valores de inibina em relação à presença de TTRA no grupo total de pacientes	47
Figura 6 - Distribuição dos valores de inibina em relação à presença de TTRA de acordo com estágio puberal	48

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 – Características gerais do grupo total de pacientes.....	32
Tabela 2 - Distribuição dos valores de escores Z de altura e IMC do grupo total de pacientes	33
Tabela 3 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-6/-4] conforme estágio puberal	34
Tabela 4 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-4/-2] conforme estágio puberal	35
Tabela 5 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-2/0] conforme estágio puberal	36
Tabela 6 - Características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas do grupo de pacientes com HAC-21 e TTRA	37
Tabela 7 – Características gerais dos pacientes com e sem TTRA.....	38
Tabela 8 - Distribuição dos valores de escores Z de altura e IMC dos pacientes com e sem TTRA	40
Tabela 9 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-6/-4] dos pacientes com e sem TTRA	43
Tabela 10 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-4/-2] dos pacientes com e sem TTRA	44
Tabela 11 - Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-2/0] dos pacientes com e sem TTRA	45
Tabela 12 - Distribuição dos valores de Inibina B sérica (pg/ml) de acordo com estágio puberal e presença de TTRA	47
Tabela 13 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial do tratamento no período [-6/-4] e a presença de TTRA	49
Tabela 14 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial no período [-4/-2] e a presença de TTRA	49
Tabela 15 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial no período [-2/0] e a presença de TTRA	50
Tabela 16 - Avaliação da presença de TTRA de acordo com a forma clínica e os grupos de controle laboratorial no período [-2/0] e Odds Ratio brutos e ajustado	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17OHP	17-hidroxiprogesterona
21OH	21-hidroxilase
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
Andro	Androstenediona
C(-2)	Consulta -2
C(-4)	Consulta -4
C(0)	Consulta 0
CRH	Hormônio regulador de corticotrofina
DSL	<i>Diagnostic Systems Laboratories</i>
FSH	Hormônio folículo estimulante
G10	Grupo 17OHP até 10 ng/ml
GM	Grupo normal para o método
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HC-UNICAMP	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio luteinizante
N	<i>null</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PS	Perdedora de sal
SHVLM	Sofia Helena Valente de Lemos Marini
TTRA	Tumores testiculares de restos adrenais
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
US	Ultrassonografia
VS	Virilizante simples

LISTA DE ANEXOS

Pág.

Anexo 1 - Termo de consentimento informado **63**

Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa **65**

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
<u>HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA</u>	16
Deficiência da 21-hidroxilase.....	16
Quadro clínico	17
Diagnóstico.....	18
Tratamento	19
<u>TUMORES TESTICULARES DE RESTOS ADRENAIS.....</u>	21
Etiologia	21
Diagnóstico.....	23
Tratamento	24
JUSTIFICATIVA.....	26
OBJETIVO GERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
MATERIAL E MÉTODO	28
RESULTADOS.....	34
I - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES	34
Ia - Avaliação antropométrica	34
Ib - Avaliação puberal	35
Ic - Avaliação do tratamento e dos controles laboratoriais de acordo com puberdade.....	36
II - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TTRA.....	38
IIa - Avaliação antropométrica.....	41
IIb - Avaliação puberal.....	42
IIc - Avaliação do tratamento e controles laboratoriais	43
IId – Avaliação do tamanho do TTRA em relação ao controle de tratamento.....	53
DISCUSSÃO	52
CONCLUSÕES	57
BIBLIOGRAFIA.....	58
ANEXOS	65

INTRODUÇÃO

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um grupo de doenças autossômicas recessivas no qual uma deficiência enzimática provoca diminuição da produção do cortisol. Todos os esteroides adrenais: glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais, têm o colesterol como precursor e diversas enzimas estão envolvidas neste processo. O hormônio regulador de corticotrofina (CRH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) regulam a produção de cortisol via retrocontrole negativo. Assim, a diminuição da secreção de cortisol por falha do sistema enzimático, causa aumento na secreção de CRH e de ACTH com estimulação crônica do córtex adrenal e acúmulo de metabólitos intermediários pré-bloqueio enzimático, com desvio na produção hormonal para as vias não dependentes da ação da enzima afetada. Os sintomas da HAC são decorrentes tanto da falta dos produtos finais desta reação enzimática deficiente quanto do excesso de precursores acumulados (1) (2).

A síntese de cortisol depende de cinco sucessivas conversões enzimáticas e qualquer destes sistemas pode apresentar falhas, ocasionando as diversas formas de HAC. A enzima 21-hidroxilase (21OH) atua tanto na via produtora de glicocorticoides, quanto de mineralocorticoides e a sua deficiência é a causa de mais de 90% dos casos de HAC (2) (3) (4).

Deficiência da 21-hidroxilase

A HAC por deficiência da 21OH (HAC-21) é dividida em formas não clássica e clássica.

Forma não clássica

A forma não clássica apresenta deficiência enzimática mais leve, mantendo atividade em torno de 20 a 50%. Ela pode cursar com graus variados de hiperandrogenismo pós-natal, mas pode ser também, em alguns casos, assintomática. Sua incidência é maior que a da forma clássica, variando entre 1:1000 e 1:2000 na população caucasiana e o tratamento só está indicado nos casos sintomáticos (5) (6).

Forma clássica

Na forma clássica, a deficiência enzimática é quase total. Sua incidência varia de acordo com a região geográfica e a população analisada. Mundialmente, esta incidência está em torno de 1:15.000, mas pode variar de 1:280 (em população do Alaska) até 1:42.000 (em afro-americanos do Texas) (7).

No Brasil, tem-se também diferentes incidências de acordo com o estado analisado. Dados do Programa de Triagem Neonatal de 2005 encontraram no estado de Goiás, incidência de 1:10.325 (8). Já em 2013, temos levantamentos dos Programas de Triagem dos estados de Santa Catarina (9) e de Minas Gerais (10) que mostram incidência de 1:14.967 e 1:19.927, respectivamente.

Quadro clínico

A forma clássica apresenta-se sob duas variantes clínicas, dependendo da produção adequada ou não do hormônio responsável pela reabsorção de sódio, a aldosterona. São elas respectivamente: virilizante simples (VS) e perdedora de sal (PS), sendo que esta última corresponde a aproximadamente 75% dos casos da forma clássica (1).

Na variante PS, a atividade enzimática está completamente comprometida. Como a via de produção dos mineralocorticoides requer um mínimo de atividade da 21OH para manter-se funcionante, na ausência desta atividade enzimática, o córtex adrenal não consegue sintetizar aldosterona e ocorre, então, o quadro clínico de perda de sal (1). Se a deficiência da 21OH é parcial, como na variante VS em que temos aproximadamente 1% de atividade enzimática, o córtex adrenal consegue aumentar a secreção de aldosterona, compensando a perda de sal (2) (6).

Na forma clássica, o hiperestímulo devido às concentrações séricas elevadas de ACTH aumenta a produção da androstenediona (Andro) que por sua vez, é metabolizada periféricamente em testosterona, um potente andrógeno, que causa virilização pré-natal dos fetos femininos e pós-natal em ambos os sexos, com aceleração do crescimento, pilificação pubiana e acne (2).

As meninas apresentam, ao nascimento, graus variados de genitália ambígua, com aumento de clitóris, fusão de saliências labioescrotais, presença de seio urogenital, o que pode facilitar o diagnóstico. Os meninos têm genitália normal ao nascimento, embora ocasionalmente possam apresentar aumento de pênis e hiperpigmentação genital discretos. Os recém-nascidos que apresentam a variante PS cursam com quadro de vômitos, desidratação, hiponatremia e hipercalemia, podendo evoluir para choque, com risco de morte, em geral após a primeira semana de vida. Este quadro de perda de sal também pode auxiliar no diagnóstico. Os meninos com a variante VS, geralmente são identificados mais tardiamente, entre dois e quatro anos de idade, com quadro de virilização progressiva (11).

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da forma clássica da HAC-21 é feito pela dosagem da 17 hidroxiprogesterona (17OHP) sérica. Diversos países, já realizam a triagem neonatal, fortemente recomendada por tratar-se de uma doença potencialmente fatal. Sugere-se a realização de genotipagem para os casos em que o diagnóstico ainda seja duvidoso ou para o aconselhamento genético da família (5).

Mutações no gene CYP21A2 são responsáveis pela falha enzimática que leva à HAC-21. A gravidade da doença está relacionada, em geral, ao grau de deficiência enzimática, determinado pelo tipo de mutação (11).

Em estudo de 1994, Wedell et al, analisaram a associação entre os tipos de mutação e os fenótipos de pacientes com HAC-21, sugerindo que a caracterização segundo seus genótipos é mais confiável do que dividi-los segundo sinais e sintomas clínicos, que podem sofrer variações por fatores ambientais. Os autores encontraram boa correlação genótipo/fenótipo e classificaram os pacientes de acordo com as mutações encontradas, em quatro grupos: grupo *null* (N) para aqueles com inatividade completa da enzima, grupo A para comprometimento importante, mas não completo da atividade enzimática, grupo B para comprometimento mais leve, poucas vezes associado à perda de sal e grupo C para aqueles com início de sintomas mais tardio, geralmente, correspondendo à forma não clássica. A gravidade da apresentação clínica decresce, portanto, do grupo *null* para o C (12).

Tratamento

O tratamento da HAC-21 baseia-se na reposição de glicocorticoide e, quando necessário, mineralocorticoide, reduzindo a produção de ACTH e normalizando a síntese de andrógenos e, portanto, o crescimento e a maturação sexual (1) (4). O glicocorticoide de escolha a ser utilizado para reposição hormonal até o final do crescimento é a hidrocortisona (5). O desafio está em encontrar a menor dose de glicocorticoide que garanta o adequado controle do hiperandrogenismo, sem os efeitos colaterais do hipercortisolismo (1).

Os pacientes com a forma PS devem receber mineralocorticoides para controle do aumento da atividade de renina plasmática que ocorre secundário à hiponatremia, restabelecendo o balanço hídrico e eletrolítico. Eles são frequentemente prescritos também para pacientes com a variante VS, já que esta associação permite o uso de doses mais baixas do glicocorticoide. A droga de escolha é a fludrocortisona. Além disso, recém-nascidos e crianças menores devem receber suplementação de sódio, até terem acesso ao sal de forma independente (5).

Os objetivos do tratamento variam de acordo com a faixa etária. Os neonatos apresentam maior suscetibilidade a hipovolemia, distúrbios hidroeletrólíticos e hipoglicemia, o que aumenta a mortalidade neste período e leva à utilização de doses mais altas de hidrocortisona (11). É importante que esta dose seja diminuída assim que sejam atingidas concentrações séricas adequadas de andrógenos (5).

Para as crianças ainda em crescimento, deve-se lembrar de que tanto o hiperandrogenismo, por ocasionar fusão precoce das epífises ósseas, quanto o hipercortisolismo podem provocar déficits estaturais. Estudos mostram que os dois primeiros anos de vida, assim como o período puberal são os mais determinantes para a altura final destes pacientes (11). Nesta fase, recomenda-se o uso de hidrocortisona dividida em três tomadas diárias, além da fludrocortisona, lembrando sempre de monitorar a pressão arterial destes pacientes, especialmente os mais jovens (5).

Durante a puberdade, as mudanças no perfil hormonal e no metabolismo de cortisol destes pacientes, além da maior dificuldade de adesão ao tratamento, podem levar à necessidade de doses mais altas de glicocorticoide (13) (14).

Para aqueles pacientes que já atingiram a altura final, pode-se utilizar glicocorticoides de meia vida mais longa e em doses menores (5). Nesta fase, as preocupações passam a ser a manutenção da fertilidade e a prevenção de síndrome metabólica e osteoporose, sabidamente mais frequentes nestes pacientes (15).

Os parâmetros laboratoriais ideais para controle do tratamento e adequação da dose de glicocorticoides ainda não estão bem estabelecidos. As dosagens de 17OHP, Andro e testosterona são as mais comumente utilizadas. Entretanto, podem apresentar variação de acordo, por exemplo, com o horário do dia em que a coleta foi realizada e o tempo desde a última tomada do glicocorticoide. Embora esta variabilidade seja mais evidente no caso da 17OHP, ela também pode ser observada para a Andro e para a testosterona. Sendo assim, parâmetros clínicos, como velocidade de crescimento e maturação óssea, podem auxiliar na avaliação, sendo citados como bons marcadores do controle da doença, embora somente nos possibilitem uma intervenção mais tardia, já que são analisados em longo prazo (16).

São consideradas aceitáveis concentrações de 17OHP até 10ng/ml e os ajustes de doses devem ser feitos baseados no conjunto de informações clínicas e laboratoriais. Deve-se, portanto levar em conta não apenas os valores da 17OHP, mas também a velocidade de crescimento, o ganho de peso, a idade óssea e a progressão puberal (5) (16).

Complicações

O tratamento da HAC vem sendo realizado desde 1950, época em que a cortisona foi sintetizada e tornou-se disponível. Temos então, nos dias de hoje, um grande número de pacientes tratados por longos períodos de tempo (2).

Entretanto, ainda existem poucos estudos a respeito da evolução destes pacientes após a completa maturação sexual e o final do processo de crescimento. A falta de consensos sobre o esquema terapêutico adequado para estes pacientes adultos deve-se ao número limitado de dados nesta faixa etária (15). Um grande número de pacientes acaba por abandonar o tratamento e o acompanhamento médico, em alguns casos por não se sentirem satisfeitos com o atendimento que recebem, já que poucos médicos são treinados para atender às necessidades destes pacientes com doenças pouco comuns e crônicas. Os homens,

especialmente por não sentirem os efeitos negativos do excesso de andrógenos, tendem a negligenciar mais o tratamento na vida adulta que as mulheres (17).

Sabe-se que os adultos estão menos sujeitos a crises adrenais, embora elas ainda possam ocorrer e devam ser prevenidas. Também são complicações comuns nesta fase: aumento das adrenais, hipertensão, diminuição da densidade mineral óssea, risco aumentado de doenças cardiovasculares, com maior prevalência de intolerância a glicose, obesidade e dislipidemia (18).

Além disso, tanto homens, quanto mulheres com HAC podem ter dificuldades quanto à fertilidade (15).

No sexo masculino, tanto as alterações do metabolismo de andrógenos, já que o hiperandrogenismo pode provocar supressão do eixo gonadal com consequente diminuição do volume testicular e da espermatogênese, quanto a presença de tumores testiculares podem estar envolvidos (18) (19).

TUMORES TESTICULARES DE RESTOS ADRENAIS

Descritos pela primeira vez em 1940, são tumores benignos, na maioria das vezes bilaterais que, histologicamente, assemelham-se ao tecido adrenocortical (20). Parte dos estudos publicados desde então, são relatos de caso, referentes a complicações em pacientes adultos (21) (22) (23) (24) (25). Atualmente, entretanto, sabe-se que os tumores testiculares de restos adrenais (TTRA) já podem ocorrer na infância (26) (27) (28).

A prevalência destes tumores descrita na literatura está entre 0 a 94%. Esta grande variabilidade pode ser atribuída aos diversos critérios utilizados na seleção dos pacientes e aos diferentes métodos de diagnóstico das lesões (24) (26).

Etiologia

A etiologia destes tumores ainda não é bem estabelecida, mas sugere-se que eles derivem de células adrenais aberrantes, remanescentes nos testículos desde o período embrionário (29).

Achados cirúrgicos e de necropsia mostram que 7,5 a 15% dos neonatos normais apresentam células adrenais nos testículos. Isto se deve ao fato de que as células esteroidogênicas, que darão origem às adrenais e aos testículos, derivam da mesma região do epitélio celômico e são morfologicamente idênticas. A diferenciação ocorre por volta da oitava semana de gestação e, durante o processo de descida dos testículos, células adrenais podem migrar junto com o tecido testicular. Estas células provavelmente regridem nos primeiros anos da infância, mas em alguns casos, elas podem persistir. Estudo mostrou que os TTRA têm propriedades características do tecido adrenal como a produção de esteroides e a presença de enzimas específicas da adrenal (30) (31).

Os TTRA são frequentemente encontrados em pacientes com HAC mal controlados e em outras condições que cursam com aumento de ACTH, como nas síndromes de Nelson e de Addison, sugerindo que eles sejam ACTH dependentes (32). Além disso, a presença de receptores de ACTH nas células tumorais também é sugerida pela observação de que o tratamento com altas doses de glicocorticoides pode diminuir o tamanho destes tumores, provavelmente pelo retrocontrole negativo do ACTH (33).

O controle inadequado da HAC, com a manutenção de altas concentrações de ACTH, vem sendo evocado, então, como um dos fatores preditivos para o desenvolvimento dos TTRA (34) (35) (36). Nem todos os estudos, entretanto, encontraram tal correlação (37).

Por outro lado, os TTRA também são encontrados em pacientes adequadamente tratados e outros com mau controle nunca vão desenvolvê-los. A explicação mais provável para isto é que nem todos os pacientes têm células adrenais remanescentes nos testículos sendo que a presença destas células é pré-requisito para o desenvolvimento dos tumores. Quando elas estão presentes, o mau controle levando a aumento do ACTH poderia provocar sua proliferação, acelerando este processo (31).

O LH também é citado como fator promotor do crescimento dos TTRA (31). Há descrição do aumento da incidência dos TTRA na adolescência (38) e da presença de

receptores de LH nestes tumores (39), que seriam estimulados pelo aumento das concentrações deste hormônio na puberdade. Há, entretanto, relatos de TTRA na infância, mas ainda são poucos estudos a este respeito (40) (41) (42) e a idade para o início da sua pesquisa ainda é controversa, inclusive porque tem-se poucos dados sobre o manejo destas lesões nesta faixa etária (26).

Apesar de serem benignos e de não haver descrição de degeneração maligna, em longo prazo, estes tumores podem provocar infertilidade já que, localizados na região do mediastino testicular, podem causar azoospermia obstrutiva por compressão dos túbulos seminíferos (26) (31).

Há também descrição de que as células tumorais produzem esteroides tóxicos para as células de Leydig e para as germinativas, danificando, portanto, o tecido testicular de forma parácrina (43).

Diagnóstico

Devido à sua localização central, à palpação, só seriam detectadas lesões com mais de 2 cm de diâmetro. É necessário então, para o diagnóstico de lesões menores a ultrassonografia (US) ou a ressonância nuclear magnética (26).

Estudos demonstram que os achados de ambas as técnicas são equivalentes, portanto, a US, pelo seu menor custo e maior disponibilidade, deve ser o método de escolha (44) (45).

Claahsen-van der Grinten et al propuseram em 2009 uma classificação dos TTRA em cinco estágios, mostrando a evolução destas lesões. No estágio 1 teríamos células adrenais nos testículos, mas não detectáveis ainda, nem pela US. No estágio 2, elas se tornariam visíveis à US. No 3, já haveria oligo ou azoospermia, com diminuição da inibina e aumento de LH e FSH. O estágio 4 evolui com fibrose e a lesão passaria a não ser mais ACTH responsiva. E por último, no estágio 5, teríamos a destruição irreversível do parênquima testicular (31).

As alterações nas concentrações de LH, FSH e testosterona, encontradas a partir do estágio 3, podem auxiliar na avaliação da função gonadal (31). Entretanto, a função dos túbulos seminíferos destes pacientes pode ser melhor avaliada através da dosagem de inibina B sérica (46). Ela também pode ser utilizada para avaliação da função gonadal de pacientes pré-púberes (26). A inibina B é melhor marcador da função das células de Sertoli para pacientes com HAC do que as gonadotrofinas, já que estas podem estar diminuídas, apresentando-se em concentrações dentro dos valores normais, devido às altas concentrações de andrógenos, que mascaram a disfunção destas células (36).

No caso de pacientes com tumores de longa duração a biópsia testicular pode auxiliar na avaliação da fertilidade, mostrando características do parênquima testicular como número de células germinativas e de Leydig, presença de fibrose e hialinização dos túbulos seminíferos (35).

Tratamento

Até o momento, a intensificação da terapia com glicocorticoide é o tratamento de escolha para os TTRA. A dexametasona, por ter meia vida mais longa que a hidrocortisona é mais efetiva na supressão do ACTH, embora tenha efeitos colaterais, como ganho de peso e aparecimento de estrias (33). Entretanto, nem todos respondem a essa terapia. Pacientes em estágios mais avançados da doença, já com fibrose do tecido testicular, parecem não apresentar boa resposta. Não havendo diminuição do tamanho do TTRA ou se há efeitos colaterais importantes, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Também pode ser considerado para casos em que há diminuição do tamanho do tumor, mas sem restabelecimento da fertilidade, outro possível sinal de que a lesão é irreversível (33) (47). Entretanto, estes pacientes parecem não responder bem nem mesmo ao tratamento cirúrgico (35) (36).

A partir do estágio 4 de Claahsen-van der Grinten et al, a lesão passaria a não ser mais ACTH responsiva e a intensificação do tratamento já não seria eficaz. E no estágio 5, teríamos a destruição irreversível do parênquima testicular (31), quando nem mesmo os procedimentos cirúrgicos parecem ser efetivos (26) (35). Ainda em relação à evolução destas lesões, em estudo de 2008, Claahsen-van der Grinten et al analisando pacientes com TTRA de longa duração, submetidos a cirurgia para remoção das lesões, demonstraram que tal

procedimento não resultou em melhora da fertilidade, pois os testículos já apresentavam lesões irreversíveis. As biópsias mostravam diminuição do diâmetro dos túbulos seminíferos, fibrose peritubular e hialinização, além de um número diminuído de células germinativas (35). No caso de a biópsia testicular mostrar áreas com espermatogênese normal, há descrição da possibilidade de se atingir a fertilidade com técnicas assistidas como a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (43).

JUSTIFICATIVA

Melhorar as taxas de fertilidade de pacientes adultos com HAC depende de um melhor entendimento da história natural dos TTRA e da função testicular já desde a infância (31).

A importância do seguimento, detecção precoce e determinação dos fatores associados ao desenvolvimento dos TTRA deve-se ao fato de que a função gonadal dos pacientes diagnosticados com tumores testiculares na infância parece estar mantida neste momento, mas pode deteriorar-se ao longo da vida adulta, e o diagnóstico precoce destas lesões pode aumentar as chances de sucesso na manutenção da fertilidade destes pacientes (35) (48). Quanto mais precoce o diagnóstico da lesão, maior a chance de reversão (26) (35).

OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência dos TTRA e os fatores relacionados ao seu desenvolvimento em pacientes com HAC-21 forma clássica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a prevalência dos TTRA
2. Comparar os seguintes itens entre os grupos com e sem TTRA:
 - a. escores z de altura e IMC
 - b. tratamento
 - c. controles laboratoriais
 - d. concentrações séricas de LH e inibina B

MATERIAL E MÉTODO

CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo de corte transversal descritivo e analítico que avaliou pacientes do sexo masculino com a forma clássica da HAC-21 acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

No início da avaliação em 2010, tínhamos 106 pacientes de ambos os sexos com a forma clássica da HAC em acompanhamento, sendo 104 com a deficiência da enzima 21-hidroxilase; destes, todos os 42 pacientes do sexo masculino com mais de três anos de idade foram selecionados para participar do estudo.

Foram excluídos posteriormente, por não realização da ultrassonografia testicular, quatro pacientes cujas idades no início do estudo eram: 4,3 anos; 3,3 anos; 4,0 anos; 7,1 anos.

O diagnóstico de HAC-21 foi realizado através da concentração sérica basal de 17OHP (Radioimunoensaio fase sólida, utilizando kit da Diagnostic Systems Laboratories - DSL) e confirmado por biologia molecular (49) (50).

Os pacientes foram divididos, de acordo com o quadro clínico, em perdedores de sal e virilizantes simples. Foram considerados perdedores de sal aqueles que apresentaram ganho de peso insuficiente e/ou episódios de desidratação acompanhados de aumento de potássio e diminuição de sódio plasmáticos nos primeiros meses de vida.

Utilizando os critérios de Wedell, os pacientes foram classificados, de acordo com seus genótipos, em quatro grupos: N, A, B e C (12).

Todos os pacientes com HAC são acompanhados em ambulatório específico sob a supervisão de um único médico (SHVLM). As avaliações são mais frequentes nos primeiros anos de vida, principalmente daqueles com a forma perdedora de sal (51).

Na fase pré-puberal o acompanhamento destes pacientes é feito com consultas a cada três ou quatro meses, quando passam por avaliação clínica (exame físico e

antropométrico, estágio puberal, aferição de pressão arterial) e laboratorial com dosagens séricas de 17OHP, Andro, ACTH e renina. Após a puberdade completa, as avaliações passam a ser semestrais. Anualmente, até completarem seu crescimento, têm a idade óssea avaliada pelo método de Tanner e Whitehouse (TW2 – 20 ossos).

O esquema de tratamento consiste preferencialmente na administração de acetato de hidrocortisona em três doses diárias até que o paciente atinja a altura final. Após a puberdade, a maioria dos pacientes passa a ter a reposição hormonal realizada com glicocorticoides de meia vida mais longa (prednisona, prednisolona ou dexametasona), que podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia. Associamos a fludrocortisona em doses individualizadas entre 0,025 a 0,15mg diários, em uma ou duas tomadas, aos pacientes com a variante clínica perdedora de sal. Os pacientes com a variante virilizante simples também recebem fludrocortisona quando a renina plasmática está elevada.

MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (processo 325/2008).

Foram realizadas ultrassonografias testiculares em 38 pacientes com a forma clássica da Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase. A pesquisa dos TTRA foi realizada entre fevereiro de 2010 e abril de 2012.

Todos os exames foram realizados com o paciente em posição supina, com uma toalha dobrada colocada entre as coxas (para elevar os testículos) e com o pênis fixado na região suprapúbica. Os exames foram realizados utilizando aparelho de ultrassonografia Toshiba Xario com transdutores lineares de alta frequência (5 a 12 MHz). Foram realizadas varreduras longitudinais e transversais de cada testículo e epidídimo, calculando-se o volume de cada testículo. As lesões testiculares, quando presentes, foram documentadas sendo aferidas as duas medidas do seu maior eixo axial (padronização adotada para assegurar que as lesões fossem medidas sempre com os mesmos parâmetros, garantindo a reprodutibilidade em exames de controle).

Na mesma época, foi colhida amostra para dosagem de inibina B sérica através do método ELISA, utilizando kit DSL.

Para estudo dos fatores relacionados ao desenvolvimento de TTRA, foram obtidos dos prontuários os dados de 666 consultas e de 2822 avaliações laboratoriais (17OHP=672, Andro=662, ACTH=604, Renina=487 e LH=297) realizadas nos seis anos prévios à avaliação ultrassonográfica. Embora alguns pacientes pré-púberes já tivessem dosagens de LH, foram consideradas e entraram na análise estatística somente as dosagens feitas para os pacientes em puberdade ou com puberdade completa.

As avaliações hormonais foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP segundo a rotina do serviço. Para a 17OHP utilizou-se o método Radioimunoensaio com kit DSL até março de 2010 e a partir daí, kit BECKMAN COULTER-IMMUNOTECH também Radioimunoensaio - Fase sólida. No caso da Andro, o método foi Quimiluminescência (kit IMMULITE). O ACTH foi dosado por Imunoensaio/Quimiluminescência (kit IMMULITE). O LH por Imunoensaio/Eletroquimioluminescência utilizando-se kit ELECSYS 2010 ROCHE. E, para a renina, o método foi Radioimunoensaio fase sólida (kit BECKMAN COULTER).

Foram também obtidas dos prontuários as seguintes informações: datas de nascimento, de início do tratamento, de início do acompanhamento no serviço e as mutações encontradas no gene CYP21A2.

O tempo de tratamento foi calculado utilizando-se a data de início de tratamento até a data da US testicular.

Dividimos os pacientes em dois grupos, sendo o primeiro constituído pelos indivíduos pré-púberes e o segundo por aqueles em puberdade ou com puberdade completa. Consideramos início de puberdade estágio de Tanner P2 ou G2, com progressão dos caracteres e/ou do aumento de LH e, a partir da consulta em que os pacientes atingiram o estágio G5P5, como puberdade completa.

Dividiu-se este período dos seis anos anteriores à US, de forma semelhante ao estudo de Kang (34), em três intervalos de dois anos, considerando como ponto zero a consulta mais próxima da data de realização do exame. Chamamos de [-2/0] os dois últimos anos pré-avaliação, de [-4/-2] o período de acompanhamento entre quatro e dois anos antes da realização da US e de [-6/-4] o período de acompanhamento entre seis e quatro anos antes da avaliação ultrassonográfica

O esquema abaixo resume como essa avaliação foi realizada:

[-6/-4]	[-4/-2]	[-2/0]
C(-4)	C(-2)	C(0)

Denominamos consulta zero [C(0)] aquela mais próxima à avaliação ultrassonográfica, consulta -2 [C(-2)] a realizada dois anos antes da US e consulta -4 [C(-4)] aquela realizada quatro anos antes, e destas consultas foram obtidos os dados antropométricos para análise do crescimento. Determinamos os escores Z de altura e índice de massa corporal (IMC). Para a altura foram utilizadas as curvas da OMS (52) e para o IMC, foram utilizados os dados de Must (53).

Para contornar o problema determinado pelo limite inferior e o superior dos métodos, cujos valores reais eram desconhecidos, optou-se pelo uso das medianas na avaliação das concentrações bianuais de 17OHP, Andro, ACTH, LH e renina de cada paciente. Determinou-se a média das medianas das concentrações dos parâmetros laboratoriais em cada um dos três intervalos.

Na avaliação do controle laboratorial da doença, os pacientes também foram divididos em dois grupos para cada um destes parâmetros analisados 17OHP, Andro, ACTH e renina:

Grupo normal para o método, para pacientes com a mediana bianual daquele determinado exame dentro dos valores normais para faixa etária/estádio puberal.

Grupo aumentado, para pacientes com a mediana bianual acima do limite superior da normalidade para faixa etária/estádio puberal.

Para esta classificação, consideramos os valores de referência definidos para cada método e kit laboratorial.

Para avaliação dos valores de 17OHP, Andro, LH e inibina, levamos em conta o estágio puberal dos pacientes, já que os valores de referências destes exames são diferentes para púberes e pré-púberes.

Para avaliar o controle da doença através das concentrações da 17OHP, além da divisão dos valores de acordo com a faixa de normalidade do método (GM) também criamos um novo agrupamento (G10) de acordo com os valores que a literatura sugere como aceitáveis para pacientes com HAC-21 (34) (54):

Grupo ($G < 10$) para pacientes com mediana das concentrações de 17OHP $< 10\text{ng/ml}$

Grupo ($G \geq 10$) para pacientes com mediana das concentrações de 17OHP $\geq 10\text{ng/ml}$

Também calculamos a porcentagem de dosagens elevadas de 17OHP ($\geq 10\text{ng/ml}$) e Andro (acima do limite superior do método para faixa etária/estádio puberal) em relação ao total de exames realizados no período de seis anos $[-6/0]$ e nos últimos dois anos $[-2/0]$ de seguimento.

Foram calculadas as médias das doses prescritas de glicocorticoide para cada um dos três períodos de dois anos.

A dose média de glicocorticoide de cada um dos períodos foi a somatória das doses diárias prescritas em cada consulta dividida pelo número de dias entre as consultas e dividida pela superfície corpórea média neste intervalo de tempo. Quando o glicocorticoide utilizado era outro que não hidrocortisona, este valor foi convertido em doses equivalentes de hidrocortisona utilizando-se a seguinte proporção: $0,75\text{mg dexametasona} = 5\text{mg prednisona/prednisolona} = 20\text{mg hidrocortisona}$ (55).

Para o cálculo da superfície corporal foi utilizada a fórmula de Mosteller (56). Para a determinação da média em cada intervalo de dois anos, somaram-se todas as superfícies corporais calculadas em cada consulta dentro daquele intervalo e dividiu-se pelo número de consultas. Quando o paciente tinha mais de uma consulta por mês, o que ocorreu especialmente nos primeiros meses de acompanhamento, utilizou-se somente a primeira consulta de cada mês.

Para o cálculo do alvo parental (AP) foram utilizadas as alturas dos pais, aferidas no serviço ou em unidades básicas de saúde. Foram calculados a média e os limites inferior e superior, utilizando a fórmula: $(\text{altura do pai} + \text{altura da mãe} + 13\text{cm}) / 2 \pm 8,5\text{cm}$ (57).

Análise estatística

Os dados foram processados com os programas SPSS versão 16.0 (SPSS Inc, CHICAGO, IL, USA) e Epi-Info (WHO, Geneva, Switzerland).

As frequências relativas e absolutas das variáveis qualitativas são apresentadas em tabelas.

Determinou-se os valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana das variáveis quantitativas.

Utilizou-se transformação logarítmica para a avaliação das médias de 17OHP, ACTH e renina em relação à presença de TTRA.

Determinou-se a prevalência e o intervalo de confiança de 95% de presença de TTRA a partir dos dados da amostra estudada pelo método exato (distribuição binomial).

Para comparar as proporções empregou-se o teste do qui-quadrado ou, quando indicado, o teste Exato de Fisher para tabela 2x2 ou o teste Exato de Fisher-Freeman-Halton para as tabelas maiores. No caso do teste de Fisher-Freeman-Halton, a probabilidade bilateral foi estimada pelo método de Monte-Carlo.

Os valores de *Odds Ratio* (OR) brutos foram calculados por regressão logística univariada. Os valores ajustados de OR com seu intervalo de confiança foram obtidos por regressão logística multivariada, método *forward stepwise* (Wald).

Para a comparação das médias de dois grupos independentes empregou-se o teste t de Student quando as variáveis se ajustavam à distribuição normal; caso contrário, empregou-se o teste de Mann-Whitney.

Em todos os casos, adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão [mínimo e máximo].

RESULTADOS

Nove dos 38 pacientes analisados apresentaram nódulos testiculares bilaterais à ultrassonografia, correspondendo a prevalência de 23,7% [IC95%: 11,4% - 40,2%]. A média do maior diâmetro dos tumores foi 0,9 cm $\pm$ 0,8 [0,2 a 2,9].

Os TTRA eram todos bilaterais, na maior parte das vezes, pequenos e não palpáveis, e foram detectados em todas as faixas etárias, sendo que o paciente mais jovem tinha 5,5 anos de idade.

I - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

A média de idade dos pacientes ao início do tratamento da HAC foi 25,27 $\pm$ 32,62 meses [0,43 a 90,26], sendo a média de idade no início do período de avaliação 9,91 $\pm$ 6,43 anos [0,22 a 22,11]. Na C(-4), a média de idade era 12,02 $\pm$ 6,42 [1,56 a 23,66], na C(-2) era 13,68 $\pm$ 6,64 [1,70 a 25,93] e na C(0) era 15,20 $\pm$ 6,78 [3,62 a 27,56] (Tabela 1).

A média de idade, na realização da ultrassonografia testicular, foi 15,16 $\pm$ 6,74 anos [3,56 a 27,75] anos (Tabela 1).

A média de tempo de tratamento para o grupo todo foi 13,05 $\pm$ 6,21 [0,99 a 27,07] anos e a média do tempo de seguimento no serviço foi 12,51 $\pm$ 6,30 [1,08 a 25,43] anos (Tabela 1).

Três pacientes apresentavam um tempo de acompanhamento menor que seis anos.

Vinte e quatro (63,2%) pacientes eram PS e os demais VS e, de acordo com a classificação Wedell, os genótipos de 13 pacientes eram tipo N, 14 tipo A, 10 tipo B e 1 tipo C.

Tabela 1 – Características gerais do grupo total de pacientes

Ia - Avaliação antropométrica

Idade US (anos)	15,2 [3,56 a 27,75]
Idade início tratamento (meses)	25,27 [0,43 a 90,26]
Tempo de tratamento (anos)	13,5 [0,99 a 27,07]
Tempo de seguimento (anos)	12,51 [1,08 a 25,43]

A média do escore Z de estatura, na consulta -4, foi $-0,38 \pm 1,63$; na consulta -2, foi $-0,60 \pm 1$, e na consulta 0, foi $-0,54 \pm 1,66$. A média do escore Z do IMC foi $0,75 \pm 1,44$ na consulta -4; $0,62 \pm 1,41$ na consulta -2 e $0,68 \pm 1,28$ na consulta 0 (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos valores de escores Z de altura e IMC do grupo total de pacientes

Consulta	Escore Z	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
C(-4)	Altura	35	-0,38	1,63	-3,62	-0,33	4,73
	IMC	35	0,75	1,44	-1,85	0,48	4,94
C(-2)	Altura	36	-0,60	1,46	-3,62	-0,66	3,64
	IMC	36	0,62	1,41	-1,98	0,50	4,73
C(0)	Altura	38	-0,54	1,66	-3,61	-0,66	3,18
	IMC	38	0,68	1,28	-2,37	0,68	4,29
n=número de casos DP=desvio padrão IMC=índice de massa corporal							

Em relação à adequação ao alvo parental, 28 pacientes apresentavam estatura adequada ao canal familiar, 5 estavam abaixo e 5 acima do canal.

A média do Z escore dos 21 pacientes que já haviam atingido a altura final no momento da avaliação ultrassonográfica, foi -1,63 sendo a diferença entre o Z escores da altura final e do alvo parental -0,89.

Entre os pacientes que ainda não haviam atingido altura final, 9 apresentavam idade óssea adequada, 2 apresentavam idade óssea atrasada mais que 2 anos e 6 tinham avanço de idade óssea maior que 2 anos em relação à sua idade cronológica.

Ib - Avaliação puberal

No momento da avaliação ultrassonográfica testicular, 11 pacientes eram pré-púberes, sete estavam em puberdade e 20 já apresentavam puberdade completa e, quanto à reposição hormonal, 21 eram tratados com hidrocortisona, quatro com prednisolona ou prednisona, nove com dexametasona e quatro utilizavam associação de hidrocortisona e dexametasona; 29 pacientes também utilizavam fludrocortisona.

Ic - Avaliação do tratamento e dos controles laboratoriais de acordo com puberdade

Período [-6/-4]

A dose média de glicocorticoide prescrita no período [-6/-4] foi $15,35 \pm 4,06$ mg/m²SC/dia para os pacientes pré-púberes e $12,64 \pm 3,54$ mg/m²SC/dia para os púberes. Em relação aos controles laboratoriais, para os pacientes pré-púberes, no período [-6/-4], a média de 17OHP foi $3,82 \pm 6,85$ ng/ml; a média de Andro foi $0,36 \pm 0,16$ ng/ml; a de renina $74,30 \pm 150,74$ pg/ml e a de ACTH $16,24 \pm 10,72$ pg/ml. Já para os pacientes púberes, no mesmo período, a média de 17OHP foi $18,32 \pm 22,36$ ng/ml; a de Andro foi $2,16 \pm 2,05$ ng/ml; a de renina $49,97 \pm 36,40$ pg/ml e a de ACTH $61,87 \pm 68,56$ pg/ml. A avaliação das concentrações de LH dos pacientes púberes no período [-6/-4] teve média $2,80 \pm 1,93$ UI/l (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-6/-4] conforme estágio puberal

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
[-6/-4]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	Pré-púberes	10	15,35	4,06	9,83	14,60
		Púberes	25	12,64	3,54	5,79	14,01
	17OHP (ng/ml)	Pré-púberes	10	3,82	6,85	0,17	0,36
		Púberes	25	18,32	22,36	0,10	10,00
	Andro (ng/ml)	Pré-púberes	10	0,36	0,16	0,22	0,30
		Púberes	25	2,16	2,05	0,14	1,70
	ACTH (pg/ml)	Pré-púberes	10	16,24	10,72	10,00	10,05
		Púberes	25	61,87	68,56	10,00	36,60
	Renina (pg/ml)	Pré-púberes	10	74,30	150,74	7,60	23,43
		Púberes	25	49,97	36,40	7,60	38,00
	LH (UI/l)	Púberes	23	2,80	1,93	0,10	2,86

n=número de casos DP=desvio padrão

Período [-4/-2]

A dose média de glicocorticoide prescrita no período [-4/-2] foi $14,08 \pm 3,92$ mg/m²SC/dia para os pacientes pré-púberes e $12,35 \pm 3,97$ mg/m²SC/dia para os púberes.

Para os pacientes pré-púberes, a média de 17OHP foi $7,97 \pm 15,95$ ng/ml; a média de Andro foi $0,42 \pm 0,27$ ng/ml; a de renina foi $88,23 \pm 146,53$ pg/ml e a de ACTH $62,78 \pm 55,62$ pg/ml. Para os púberes, no mesmo período, a média de 17OHP foi $14,01 \pm 14,91$ ng/ml; a média de Andro foi $2,44 \pm 2,49$ ng/ml; a de renina $42,07 \pm 26,89$ pg/ml e a de ACTH $89,27 \pm 109,78$ pg/ml. A avaliação das concentrações de LH dos pacientes púberes no período [-4/-2] teve média $3,58 \pm 2,52$ UI/l (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-4/-2] conforme estágio puberal

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
[-4/-2]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	<i>Pré-púberes</i>	11	14,08	3,92	7,72	13,22
		<i>Púberes</i>	25	12,35	3,97	5,74	13,58
	17OHP (ng/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	7,97	15,95	0,19	0,95
		<i>Púberes</i>	25	14,01	14,91	0,83	10,05
	Andro (ng/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	0,42	0,27	0,30	0,30
		<i>Púberes</i>	25	2,44	2,49	0,30	1,40
	ACTH (pg/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	62,78	55,62	14,85	35,80
		<i>Púberes</i>	25	89,27	109,78	10	52,50
	Renina (pg/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	88,23	146,53	8,80	31,95
		<i>Púberes</i>	25	42,07	26,89	8,42	41,20
	LH (UI/l)	<i>Púberes</i>	24	3,58	2,52	0,10	3,07

n=número de casos DP=desvio padrão

Período [-2/0]

A dose média de glicocorticoide prescrita no período [-2/0] foi $14,52 \pm 3,52$ mg/m²SC/dia para os pacientes pré-púberes e $12,62 \pm 4,15$ mg/m²SC/dia para os púberes. Para os pacientes pré-púberes, a média de 17OHP foi $17,28 \pm 42,01$ ng/ml; a média de Andro foi $0,62 \pm 0,92$ ng/ml; a de renina $37,35 \pm 33,85$ pg/ml e a de ACTH $45,21 \pm 24,22$ pg/ml. Já para os pacientes púberes, no mesmo período, a média de 17OHP foi $21,77 \pm 23,13$ ng/ml; a média de Andro foi $2,76 \pm 2,39$ ng/ml a de renina $54,09 \pm 34,33$ pg/ml e a de ACTH $99,32 \pm 105,94$ pg/ml. A avaliação das concentrações de LH dos pacientes púberes no período [-6/-4] teve média $4,31 \pm 2,11$ UI/l (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e das avaliações laboratoriais no período [-2/0] conforme estágio puberal

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
[-2/0]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	<i>Pré-púberes</i>	11	14,52	3,52	9,02	14,20
		<i>Púberes</i>	27	12,62	4,15	6,39	13,79
	17OHP (ng/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	17,28	42,01	0,12	142,80
		<i>Púberes</i>	27	21,77	23,13	0,62	19,95
	Andro (ng/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	0,62	0,92	0,30	0,30
		<i>Púberes</i>	27	2,76	2,39	0,30	1,95
	ACTH (pg/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	45,21	24,22	12,00	51,20
		<i>Púberes</i>	27	99,32	105,94	10,00	49,15
	Renina (pg/ml)	<i>Pré-púberes</i>	11	37,35	33,85	8,40	20,30
		<i>Púberes</i>	26	54,09	34,33	4,95	43,60
	LH (UI/l)	<i>Pré-púberes</i>	11	37,35	33,85	8,40	20,30
		<i>Púberes</i>	26	54,09	34,33	4,95	43,60

n=número de casos DP=desvio padrão

II - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TTRA

As principais características dos pacientes com TTRA são apresentadas na Tabela

6.

Tabela 6 - Características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas do grupo de pacientes com HAC-21 e TTRA

Id	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Genótipo	N	B	A	A	A	A	A	N	N
Forma clínica	PS	VS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
Idade tratamento	0,9	40,8	0,5	13,9	6,5	0,8	1,9	2,2	2,8
Idade US	27,1	23,0	16,8	15,8	15,6	10,3	8,9	7,5	5,5
zAF-zAP	-0,29	-0,14	-1,24	-1,04	-	-	-	-	-
Δ IO-IC	-	-	-	-	1,4	3,6	-0,5	2,3	3,6
zAlt	-1,33	-0,12	-1,14	-0,28	-0,92	1,58	-1,12	-0,09	1,2
zAP	-1,04	0,02	-0,20	0,16	-0,10	-0,01	-1,33	0,27	0,47
zIMC	3,59	-1,82	0,41	0,81	0,64	2,28	2,33	1,00	2,17
Puberdade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Glico	8,98	8,05	16,72	15,24	13,34	15,49	12,13	21,19	19,67
17OHP [-2/0]	1,6	20,8	25,5	70,9	41,0	3,9	2,4	4,0	142,8
Andro [-2/0]	0,9	5,5	5,8	6,9	3,6	0,3	0,3	0,3	3,4
ACTH [-2/0]	10,0	68,0	67,7	153,5	350,0	51,2	60,6	15,9	68,5
%17OHP↑ [-6/0]	25,0	62,5	73,7	65,0	81,8	18,2	4,8	52,6	91,2
Inibina (pg/ml)	53,0	111,0	297,0	189,0	196,0	84,0	136,0	88,0	150,0
Ø Nódulo	0,6	0,8	0,8	2,9	0,6	0,6	1,05	0,2	0,47

Id – identificação do paciente

Idade tratamento – idade em meses no início do tratamento

Idade US – idade em anos na realização da ultrassonografia

zAF-zAP - diferença entre o escore z de altura final e o alvo parental

Δ IO-IC – diferença entre idade óssea e idade cronológica na época da ultrassonografia

z Alt – escore z de altura/idade na consulta mais próxima da ultrassonografia

zAP – escore z da média de altura do alvo parental

zIMC – escore z do índice de massa corporal na consulta mais próxima da ultrassonografia

Glico – dose média de glicocorticoide (mg/m²SC/dia) no período mais próximo à ultrassonografia

17OHP [-2/0] - mediana de 17-hidroxiprogesterona (ng/ml) no período mais próximo à ultrassonografia

Andro [-2/0] - mediana de androstenediona (ng/ml) no período mais próximo à ultrassonografia

ACTH [-2/0] - mediana de ACTH (pg/ml) no período mais próximo à ultrassonografia

%17OHP↑ [-6/0] - porcentagem de 17OHP alteradas nos últimos 6 anos antes da ultrassonografia

Inibina – dosagem sérica de inibina B (pg/ml)

Ø Nód – maior diâmetro do maior nódulo testicular (cm)

(-) Δ IO-IC foram calculados apenas para aqueles pacientes que não atingiram altura final (casos 5 a 9)

(-) zAF-zAP foram calculados apenas para aqueles os pacientes que atingiram altura final (casos 1 a 4)

Os pacientes com TTRA têm, ao início do tratamento, idade média de 7,8 meses [0,5 a 40,8] e os sem alterações 30,7 meses [0,4 a 90,3]. Esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,192$) (Tabela 7).

Em relação à idade no momento da avaliação, os pacientes com TTRA têm, em média, 14,5 [5,5 a 27,3] anos e aqueles sem TTRA, 15,4 [3,6 a 27,6] anos. Esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,737$) (Tabela 7).

Tabela 7 – Características gerais dos pacientes com e sem TTRA

	TTRA	normal	p
Idade US (anos)	14,5	15,4	0,737
Idade início tratamento (anos)	0,6	2,5	0,192
Tempo de tratamento (anos)	13,9	12,8	0,823
Tempo de seguimento (anos)	12,9	12,4	0,959

Entre os perdedores de sal, 8 (33,3%) são portadores de TTRA e entre os virilizantes simples, apenas 1 (7,1%) apresenta tal alteração ($p=0,115$).

Todos os pacientes têm avaliação molecular, sendo que dos portadores de nódulo testicular, três (33,3%) apresentavam genótipo tipo N, cinco (55,5%) tipo A, um (11,1%) tipo B e nenhum tipo C. Já no grupo dos pacientes sem alteração testicular, 10 (34,5%) eram tipo N, 9 (31%) tipo A, 9 (31%) tipo B e 1 (2,6%) tipo C (Figura 1). Também em relação ao tipo de mutação, a diferença observada não é estatisticamente significativa entre o grupo que apresenta e o que não apresenta nódulos testiculares ($p=0,536$).

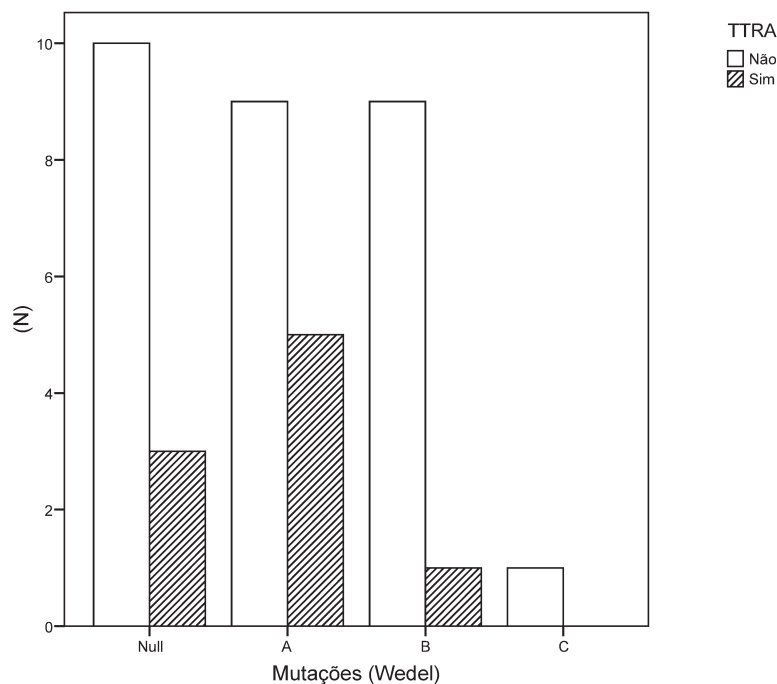


Figura 1 - Presença de TTRA de acordo com as mutações encontradas

IIa - Avaliação antropométrica

Na consulta -4, que foi aquela mais distante da avaliação testicular, a média de escore Z de altura para os pacientes portadores de nódulos testiculares foi $-0,20 \pm 1,41$ e para os pacientes sem alterações ao ultrassom foi $-0,44 \pm 1,72$ ($p=0,763$). Para o IMC, a média encontrada foi $1,17 \pm 1,06$ nos pacientes com nódulos e $0,60 \pm 1,53$ naqueles sem alterações testiculares ($p=0,113$).

Na a consulta -2, a média de escore Z de altura dos portadores de TTRA foi $-0,24 \pm 1,03$ e a daqueles sem TTRA foi $-0,71 \pm 1,57$ ($p=0,228$), enquanto a média do IMC foi $1,00 \pm 1,52$ nos pacientes com nódulos e $0,49 \pm 1,37$ naqueles sem alterações ultrassonográficas ($p=0,235$).

Na consulta mais próxima da avaliação testicular (consulta 0), a média do escore Z de altura para os pacientes com TTRA foi $-0,24 \pm 1,05$ e para aqueles sem nódulos foi $-0,63 \pm 1,82$ ($p=0,250$). A média do IMC dos pacientes com TTRA foi $1,27 \pm 1,55$ e a daqueles sem alterações testiculares foi $0,50 \pm 1,15$, esta diferença não foi significativa ($p=0,083$).

Os escores Z de estatura e IMC para as consultas são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Distribuição dos valores de escores Z de altura e IMC dos pacientes com e sem TTRA

Consulta		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P
C(-4)	Zaltura	<i>TTRA</i>	9	-0,20	1,41	-1,51	-0,72	3,12
		<i>Normal</i>	26	-0,44	1,72	-3,62	-0,32	4,73
	ZIMC	<i>TTRA</i>	9	1,17	1,06	-0,26	1,34	2,79
		<i>Normal</i>	26	0,60	1,53	-1,85	0,36	4,94
	Zaltura	<i>TTRA</i>	9	-0,24	1,03	-1,33	-0,21	2,23
		<i>Normal</i>	27	-0,71	1,57	-3,62	-0,73	3,64
C(-2)	ZIMC	<i>TTRA</i>	9	1,00	1,52	-1,26	0,75	4,30
		<i>Normal</i>	27	0,49	1,37	-1,98	0,36	4,73
	Zaltura	<i>TTRA</i>	9	-0,24	1,05	-1,33	-0,28	1,58
		<i>Normal</i>	29	-0,63	1,82	-3,61	-0,90	3,18
C(0)	ZIMC	<i>TTRA</i>	9	1,27	1,55	-1,82	1,00	3,59
		<i>Normal</i>	29	0,50	1,15	-2,37	0,48	4,29

n=número de casos DP=desvio padrão Z=escore Z p=probabilidade do teste de Mann-Whitney

Na avaliação mais próxima à US testicular C(0), 21 pacientes já haviam atingido altura final. Destes, cinco (sem alterações testiculares) ficaram abaixo do alvo parental e 16 (quatro com TTRA e 12 com US normal) estão adequados ao canal e não há diferença significativa entre pacientes com ou sem alterações testiculares ($p=0,278$).

Iib - Avaliação puberal

Em relação ao estágio puberal não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com TTRA e aqueles sem alterações testiculares ($p=0,401$). Entre os pacientes pré-púberes, quatro (36,4%) tinham nódulos testiculares e 7 não tinham lesões (63,6%). Entre os pacientes púberes, 5 (18,5%) tinham TTRA e 22 (81,5%) não tinham (Figura 2).

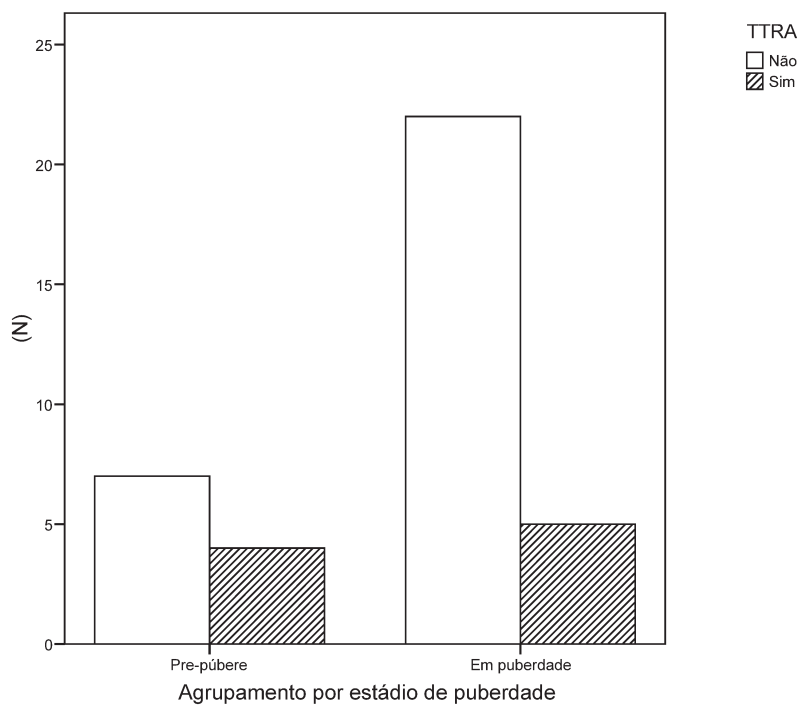


Figura 2 - Presença de TTRA na US em relação ao estágio puberal

IIc - Avaliação do tratamento e controles laboratoriais

As doses médias diárias prescritas de glicocorticoide em $\text{mg/m}^2\text{SC}$ no período $[-6/-4]$ foram $14,03 \pm 5,20$ para os pacientes com TTRA e $13,21 \pm 3,35$ para aqueles sem alterações testiculares ($p=0,588$); no período $[-4/-2]$ foram $13,19 \pm 4,45$ e $12,77 \pm 3,90$ ($p=0,791$) e no período $[-2/0]$ foram $14,53 \pm 4,43$ e $12,75 \pm 3,88$ ($p=0,251$), respectivamente. Estas diferenças não são estatisticamente significantes em nenhum dos três períodos (Figura 3 e Tabelas 9, 10 e 11).

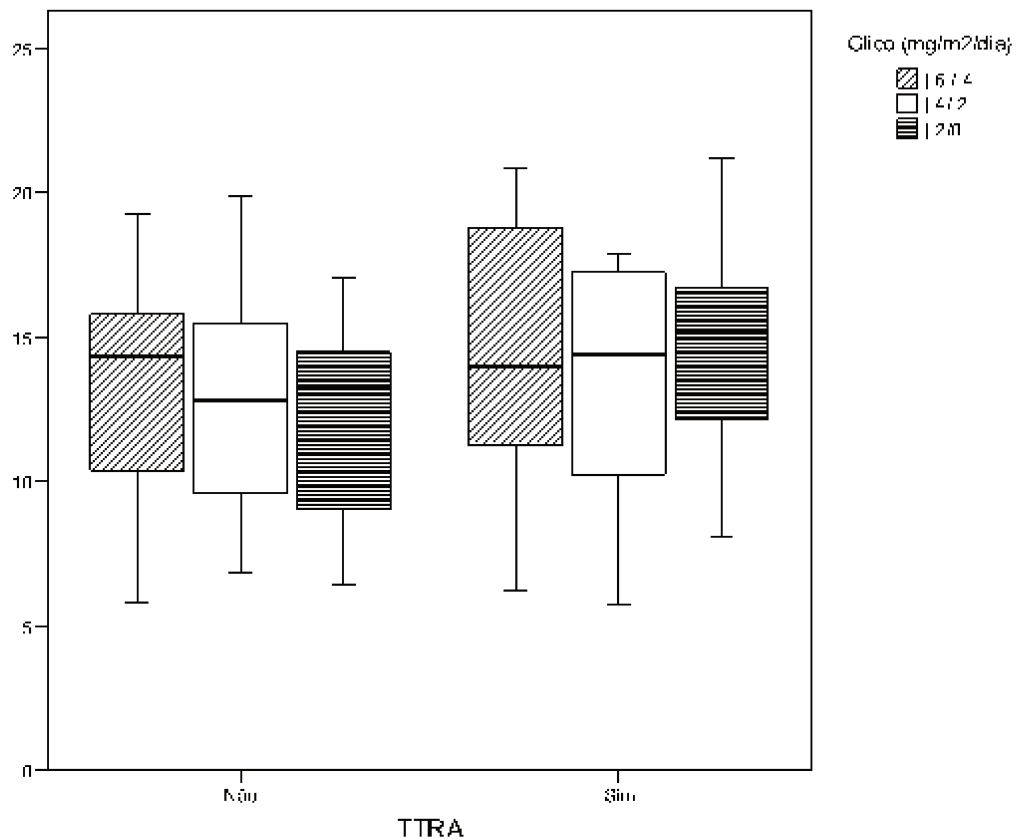


Figura 3 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas em relação à presença de TTRA na US para cada um dos três períodos de avaliação

Período [-6/-4]

Para o período [-6/-4], a média da 17OHP dos pacientes com TTRA foi $15,30 \pm 13,70$ ng/ml e a dos pacientes sem alterações testiculares foi $13,80 \pm 22,30$ ng/ml ($p=0,216$). Neste mesmo período, a média de Andro dos portadores de nódulos foi $1,34 \pm 1,93$ ng/ml e a dos sem TTRA foi $1,75 \pm 1,94$ ng/ml ($p=0,421$). Para o ACTH, a média dos pacientes com alterações testiculares foi $48 \pm 44,2$ pg/ml e daqueles sem alterações, $49,10 \pm 67,30$ pg/ml ($p=0,646$). A média da renina foi $86,9 \pm 158$ pg/ml para os pacientes com TTRA e $46,5 \pm 34,6$ pg/ml para aqueles sem nódulos ($p=0,735$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-6/-4] dos pacientes com e sem TTRA

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P
[-6/-4]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	<i>TTRA</i>	9	14,03	5,20	6,2	14,01	20,84
		<i>Normal</i>	26	13,21	3,35	5,79	14,35	19,27
								0,588
	17OHP (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	15,3	13,7	0,4	12,5	43,0
		<i>Normal</i>	26	13,8	22,3	0,1	5,1	95,0
								0,216*
	Andro (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	1,34	1,93	0,14	0,46	6,20
		<i>Normal</i>	26	1,75	1,94	0,30	0,88	7,00
								0,421
	ACTH (pg/ml)	<i>TTRA</i>	9	48,0	44,2	10,0	25,0	124,0
		<i>Normal</i>	26	49,1	67,3	10,0	25,5	311,5
								0,646*
	Renina (pg/ml)	<i>TTRA</i>	9	86,9	158,0	14,4	31,6	500,0
		<i>Normal</i>	26	46,5	34,6	7,6	38,6	125,0
								0,735*
	LH (UI/l)	<i>TTRA</i>	5	2,76	2,25	0,31	2,97	5,76
		<i>Normal</i>	18	2,81	1,91	0,10	2,57	6,51
								0,881

n=número de casos DP=desvio padrão p=probabilidade do teste t Student * log 10

Período [-4/-2]

No período [-4/-2], a média da 17OHP dos pacientes com nódulos testiculares foi $16,30 \pm 16,90$ ng/ml e a dos sem nódulos foi $10,80 \pm 14,80$ ng/ml ($p=0,338$). Ainda para este período, a média da Andro dos portadores de TTRA foi $1,64 \pm 2,43$ ng/ml e a dos sem TTRA foi $1,88 \pm 2,27$ ng/ml ($p=1,000$). A média do ACTH dos pacientes com alterações testiculares foi $95,40 \pm 74,70$ pg/ml e a daqueles com US testicular normal $76,40 \pm 103,50$ pg/ml ($p=0,328$). Entre os pacientes com nódulos, a média de renina foi $66,4 \pm 59,2$ pg/ml e naqueles sem TTRA foi $52,8 \pm 91,8$ pg/ml ($p=0,249$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-4/-2] dos pacientes com e sem TTRA

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P
[-4/-2]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	<i>TTRA</i>	9	13,19	4,45	5,74	14,39	0,791
		<i>Normal</i>	27	12,77	3,90	6,81	13,22	
	17OHP (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	16,3	16,9	0,5	13,2	0,338*
		<i>Normal</i>	27	10,8	14,8	0,2	5,0	
	Andro (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	1,64	2,43	0,30	1,10	1,000
		<i>Normal</i>	27	1,88	2,27	0,30	0,97	
	ACTH (pg/ml)	<i>TTRA</i>	9	95,4	74,7	10,0	85,8	0,328*
		<i>Normal</i>	27	76,4	103,5	10,0	38,1	
	Renina (pg/ml)	<i>TTRA</i>	9	66,4	59,2	11,9	49,5	0,249*
		<i>Normal</i>	27	52,8	91,8	8,4	31,6	
	LH (UI/l)	<i>TTRA</i>	4	4,26	2,32	1,64	4,07	0,333
		<i>Normal</i>	20	3,44	2,59	0,10	2,73	

n=número de casos DP=desvio padrão p=probabilidade do teste t Student * log 10

Período [-2/0]

No último período [-2/0], a média da 17OHP dos pacientes com TTRA foi $34,80 \pm 46,60$ ng/ml e a dos pacientes sem alterações testiculares foi $16,00 \pm 20,70$ ng/ml ($p=0,188$). A média de Andro dos portadores de nódulos foi $3,00 \pm 2,66$ ng/ml e daqueles sem TTRA foi $1,88 \pm 2,13$ ng/ml ($p=0,425$). A média do ACTH dos pacientes com alterações testiculares foi $93,90 \pm 104,40$ pg/ml e daqueles sem alterações $80,50 \pm 91,10$ pg/ml ($p=0,525$). A média da renina foi $52,0 \pm 38,5$ pg/ml para os pacientes com nódulos testiculares e $48,3 \pm 34,1$ pg/ml para os sem lesões ($p=0,909$) (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição das doses de glicocorticoide prescritas e dos valores de 17OHP, Andro, ACTH, Renina e LH no período [-2/0] dos pacientes com e sem TTRA

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P
[-2/0]	Dose glico (mg/m ² SC/dia)	<i>TTRA</i>	9	14,53	4,43	8,05	15,24	0,251
		<i>Normal</i>	29	12,75	3,88	6,39	13,85	
	17OHP (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	34,8	46,6	1,6	20,8	0,188*
		<i>Normal</i>	29	16,0	20,7	0,1	9,6	
	Andro (ng/ml)	<i>TTRA</i>	9	3,00	2,66	0,30	3,36	0,425
		<i>Normal</i>	29	1,88	2,13	0,30	0,87	
	ACTH (pg/ml)	<i>TTRA</i>	9	93,9	104,4	10,0	67,7	0,525*
		<i>Normal</i>	29	80,5	91,1	10,0	38,2	
	Renina (pg/ml)	<i>TTRA</i>	8	52,0	38,5	8,4	42,6	0,909*
		<i>Normal</i>	29	48,3	34,1	5,0	42,1	
	LH (UI/l)	<i>TTRA</i>	4	5,04	2,25	3,01	4,47	0,722
		<i>Normal</i>	22	4,18	2,11	0,15	4,08	

n=número de casos DP=desvio padrão p=probabilidade do teste t Student * log 10

Portanto, em relação ao controle do tratamento avaliado pelas dosagens de 17OHP, Andro, ACTH, Renina, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com e sem nódulos testiculares nos três intervalos de tempo considerados.

Também quando avaliamos a porcentagem de 17OHP > 10ng/mL e da Andro acima do limite superior do método em relação ao total de dosagens, não encontramos diferença significativa entre pacientes com e sem nódulos testiculares tanto no período de seis anos de avaliação quanto nos últimos dois anos antes da ultrassonografia [-2/0]. Nos seis anos de avaliação, a média das porcentagens de 17OHP alteradas dos pacientes com TTRA foi 52,7% e daqueles sem TTRA 38,3% (p=0,154). E para a Andro, a média foi 23,8% e 20,7% respectivamente (p=0,636). Para o período [-2/0], no caso da 17OHP, esta média foi 61,2% entre os pacientes com nódulos e 40,8% entre os pacientes sem alterações testiculares (p=0,111). E, para a Andro, as médias foram 33,2% e 21,5% respectivamente (p=0,686).

Avaliação do LH

Não houve diferença entre as concentrações de LH dos pacientes púberes com e sem TTRA em nenhum dos três intervalos de tempo. No intervalo [-6/-4] a média de LH dos pacientes com TTRA foi $2,76 \pm 2,25$ UI/l e a dos sem alterações testiculares foi $2,81 \pm 1,91$ UI/l ($p=0,881$). No intervalo [-4/-2], para os pacientes com nódulos testiculares, esta média foi $4,26 \pm 2,32$ UI/l e para aqueles sem TTRA foi $3,44 \pm 2,59$ UI/l ($p=0,333$). No intervalo [-2/0], a média de LH para os portadores de TTRA foi $5,04 \pm 2,25$ UI/l e para os pacientes sem alterações testiculares foi $4,18 \pm 2,11$ UI/l ($p=0,722$) (Figura 4 e Tabelas 9, 10 e 11).

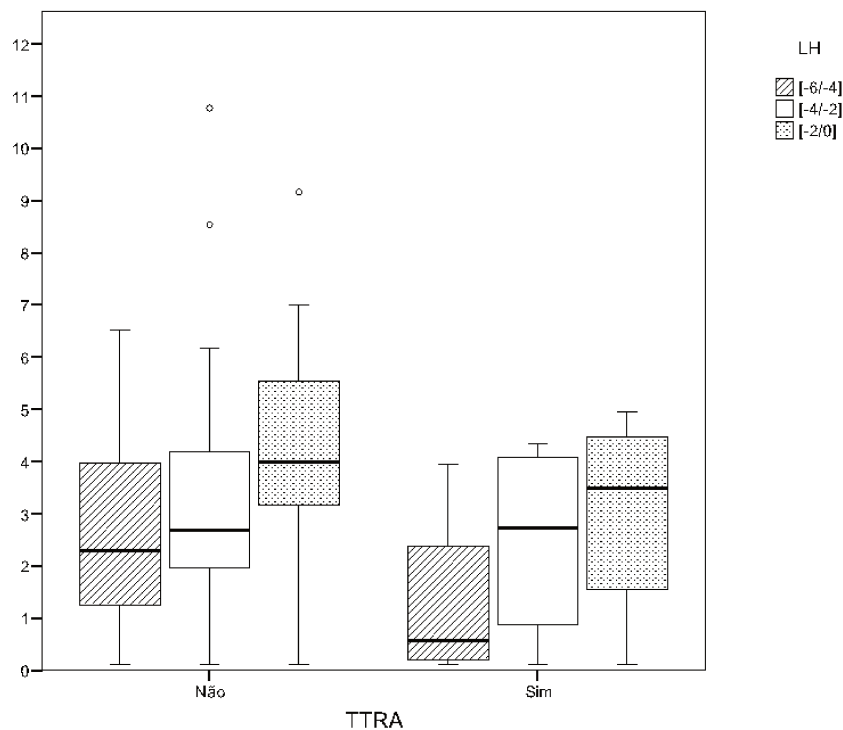


Figura 4 – Distribuição dos valores de LH em relação à presença de TTRA para cada um dos três períodos de avaliação nos pacientes púberes

Avaliação da inibina em relação à presença de TTRA

Considerando o grupo todo de pacientes, encontramos média de inibina de $144,89 \pm 74,45$ (pg/ml) para os pacientes com TTRA e média $210,83 \pm 112,38$ (pg/ml) para aqueles sem lesões testiculares ($p=0,106$) (Figura 5).

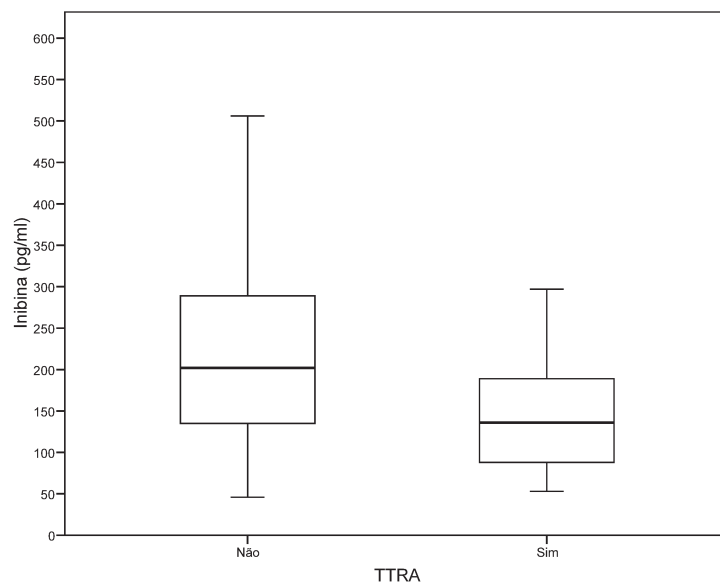


Figura 5 – Distribuição dos valores de inibina (pg/ml) em relação à presença de TTRA no grupo total de pacientes

Avaliação da inibina em relação à presença de TTRA e puberdade

Quando avaliamos a inibina B em relação à presença de alterações testiculares, encontramos entre os pré-púberes, média $114,5 \pm 33,4$ (pg/ml) para os pacientes com TTRA e $113,7 \pm 48,1$ (pg/ml) para aqueles sem nódulos ($p=0,636$). Para os pacientes púberes com TTRA, a média de inibina B foi $169,2 \pm 92,6$ (pg/ml) e para os sem TTRA foi $241,7 \pm 109,7$ (pg/ml) ($p=0,190$) (Tabela 12 e Figura 6).

Tabela 12 - Distribuição dos valores de Inibina B sérica (pg/ml) de acordo com estágio puberal e presença de TTRA

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	P
Pré-púberes	<i>TTRA</i>	4	114,5	33,4	84,00	112,00	150,00	0,636
	<i>Normal</i>	7	113,7	48,1	69,00	101,0	212,00	
Púberes	<i>TTRA</i>	5	169,2	92,6	53,00	189,0	297,00	0,190
	<i>Normal</i>	22	241,7	109,7	46,00	218,00	506,00	

n=número de casos DP=desvio padrão p=probabilidade do teste de Mann-Whitney

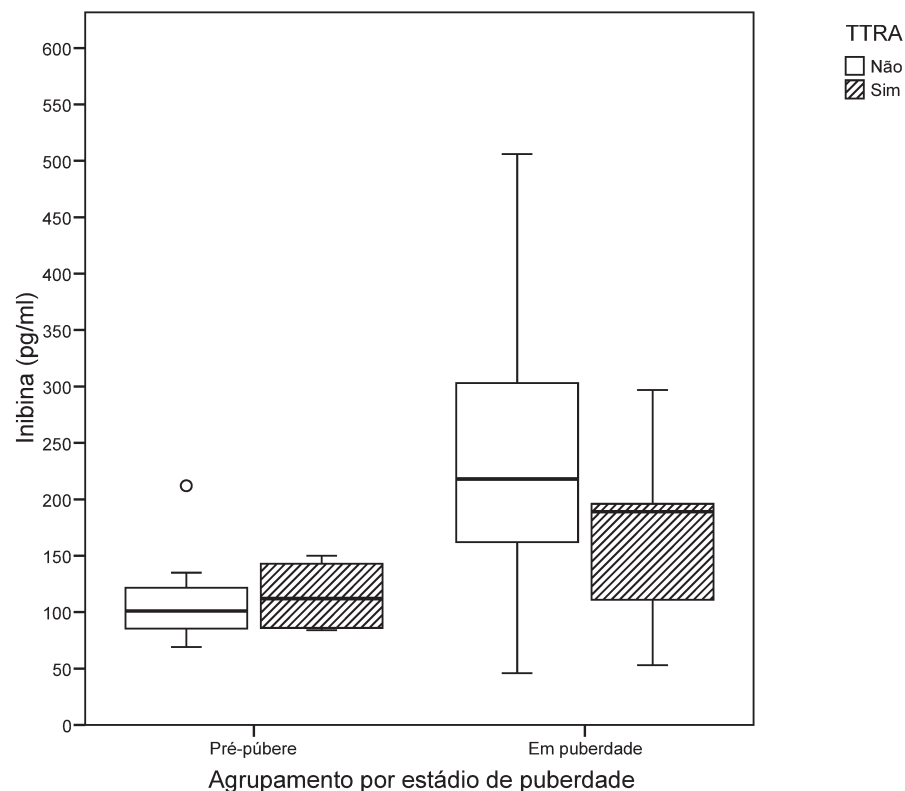


Figura 6 – Distribuição dos valores de inibina em relação à presença de TTRA de acordo com estágio puberal

Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial

Quando os pacientes foram divididos em grupos de mediana normal ou aumentada para avaliação da 17OHP, não houve diferença entre pacientes com e sem TTRA em nenhum dos três períodos, tanto considerando o valor de referência do método laboratorial (GM) quanto o valor limite de 10 ng/ml (G10). Embora também não houvesse diferença entre os grupos de Andro nos intervalos [-6/-4] e [-4/-2], houve diferença entre os dois grupos no período de avaliação mais próximo à realização da US, ou seja, no intervalo [-2/0], onde cinco dos nove pacientes com TTRA tinham Andro aumentada, enquanto isso ocorreu em somente cinco dos 29 pacientes sem TTRA ($p=0,036$). No grupo com a mediana bianual de Andro normal, apenas 16,7% dos pacientes tinham lesão. No grupo em que a mediana bianual de Andro estava aumentada, 50% dos pacientes tinham lesão. Para os grupos do ACTH e da renina não encontramos diferenças entre os pacientes com e sem lesões testiculares em nenhum dos três períodos (Tabelas 13, 14 e 15).

Tabela 13 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial no período [-6/-4] e a presença de TTRA

		n	Grupo normal	Grupo aumentado	p	
[-6/-4]	17OHP-GM	<i>TTRA</i>	9	2	7	0,262
		<i>Normal</i>	26	12	14	
	17OHP-G10	<i>TTRA</i>	9	3	6	0,129
		<i>Normal</i>	26	17	9	
	Andro	<i>TTRA</i>	9	8	1	1,000
		<i>Normal</i>	26	22	4	
	ACTH	<i>TTRA</i>	9	6	3	1,000
		<i>Normal</i>	26	18	8	
	Renina	<i>TTRA</i>	9	4	5	0,685
		<i>Normal</i>	26	8	18	

n=número de casos p=probabilidade bilateral do teste exato de Fisher

Tabela 14 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial no período [-4/-2] e a presença de TTRA

		n	Grupo normal	Grupo aumentado	p	
[-4/-2]	17OHP-GM	<i>TTRA</i>	9	3	6	1,000
		<i>Normal</i>	27	11	16	
	17OHP-G10	<i>TTRA</i>	9	3	6	0,122
		<i>Normal</i>	27	18	9	
	Andro	<i>TTRA</i>	9	8	1	0,651
		<i>Normal</i>	27	21	6	
	ACTH	<i>TTRA</i>	9	3	6	0,443
		<i>Normal</i>	27	15	12	
	Renina	<i>TTRA</i>	9	2	7	0,690
		<i>Normal</i>	27	9	18	

n=número de casos p=probabilidade bilateral do teste exato de Fisher

Tabela 15 - Avaliação do controle do tratamento de acordo com os grupos de controle laboratorial no período [-2/0] e a presença de TTRA

		n	Grupo normal	Grupo aumentado	p	
[-2/0]	17OHP-GM	<i>TTRA</i>	9	1	8	0,114
		<i>Normal</i>	29	13	16	
	17OHP-G10	<i>TTRA</i>	9	4	5	1,000
		<i>Normal</i>	29	15	14	
	Andro	<i>TTRA</i>	9	4	5	0,036
		<i>Normal</i>	29	24	5	
	ACTH	<i>TTRA</i>	9	2	7	0,130
		<i>Normal</i>	29	16	13	
	Renina	<i>TTRA</i>	8	3	5	0,672
		<i>Normal</i>	29	8	21	

n=número de casos p=probabilidade bilateral do teste exato de Fisher

A chance de presença de TTRA do grupo com mediana bianual de Andro aumentada no intervalo [-2/0] é seis vezes maior que a do grupo com Andro normal ($OR=6,00$ [IC 95% 1,18 – 30,63]).

Foram, então, selecionadas para análise multivariada as variáveis preditoras forma clínica, 17OHP-GM, Andro, ACTH e renina do intervalo [-2/0]. Após o ajuste por regressão logística permaneceu no modelo somente a variável Andro com OR ajustado = 8,00 [IC95%: 1,42 – 44,92] (Tabela 16).

Tabela 16 - Avaliação da presença de TTRA de acordo com a forma clínica e os grupos de controle laboratorial no período [-2/0] e Odds Ratio brutos e ajustados

	Grupo	TTRA (n)	Total (n)	p	OR	IC95%	p	OR aj *	IC95%
Forma Clínica	PS	8	24	0,096	6,5	0,72 – 58,90	0,056		
	VS	1	14						
17OHP-GM	↑	8	24	0,096	6,5	0,72 – 58,90	0,077		
	Normal	1	14						
17OHP-G10	↑	5	19	0,703	1,34	0,30 – 6,02	*		
	Normal	4	19						
Andro	↑	5	10	0,031	6,00	1,18 – 30,62	0,018	8,00	1,42 – 44,92
	Normal	4	28						
ACTH	↑	7	20	0,099	4,31	0,76 – 24,38	0,170		
	Normal	2	18						
Renina	↑	5	26	0,589	0,64	0,12 – 3,30	0,131		
	Normal	3	11						

n - número de casos

TTRA - presença de tumores testiculares de restos adrenais

17OHP-GM - Grupo avaliado de acordo com valor de referência normal para o método

17OHP-G10 - Grupo avaliado de acordo com valor 17OHP < 10ng/mL

p - probabilidade do teste de Wald

OR - Odds Ratio bruto

IC95% - intervalo de confiança de 95%

OR aj - Odds Ratio ajustado

* - Foram incluídas no modelo as variáveis, forma clínica, 17OH-GM, Andro, ACTH e Renina

IId – Avaliação do tamanho do TTRA em relação ao controle de tratamento

Não encontramos correlação entre o maior diâmetro do nódulo testicular e a porcentagem de 17OHP e de Andro alteradas tanto avaliando o período de seis anos, quanto avaliando apenas os dois anos mais próximos da avaliação ultrassonográfica (correlação de Spearman).

DISCUSSÃO

Este estudo encontrou prevalência de 23,7% de TTRA em pacientes com a forma clássica da HAC-21. A presença de tumores nestes pacientes não esteve associada a genótipo ou fenótipo da HAC-21, tempo de tratamento, presença de puberdade, tipo e dose de glicocorticoide, escore z da altura ou do IMC, valores de 17OHP, Andro, ACTH, LH e renina até seis anos antes do diagnóstico do tumor, nem aos valores de inibina na ocasião da US testicular. O único fator associado observado foi a Andro nos dois anos anteriores ao diagnóstico, sendo que a chance de ter TTRA no grupo com mediana da Andro aumentada é oito vezes maior do que aquela do grupo de Andro normal.

Existem poucos estudos a respeito das complicações crônicas da HAC, especialmente no sexo masculino, embora já se saiba que as taxas de fertilidade em homens com HAC são reduzidas e que os TTRA estão implicados neste processo (30).

Córtex adrenal e gônadas derivam da mesma estrutura embrionária, o primórdio adrenogonadal (58). Acredita-se que os TTRA têm origem em células adrenais remanescentes nas gônadas masculinas que, com o mau controle da doença seriam submetidas a estimulação crônica pelo ACTH, sofrendo hiperplasia. Embora sugerida na prática clínica, diversos estudos não encontraram tal correlação (37) (59) (60) (61) e os fatores associados ao desenvolvimento dos TTRA ainda não foram totalmente elucidados.

Embora já se saiba, também, que estes tumores podem ter aparecimento precoce, na infância, a presença de TTRA em crianças é descrita principalmente em relatos de casos e apenas um número limitado de estudos analisam grupos maiores para descrever sua prevalência (26). Por vezes, estes estudos são multicêntricos avaliando, portanto, populações diversas, submetidas a diferentes protocolos de acompanhamento (62).

O grupo aqui estudado é formado por pacientes de um mesmo centro, acompanhados durante todo seu tratamento por um mesmo médico, que tiveram, portanto, um acompanhamento bastante uniforme.

A prevalência encontrada de 23,7% é semelhante à de estudos que também incluíram pacientes pré-púberes, como o de Avila et al (63) com 21% em 19 pacientes entre seis e 31 anos de idade, e o de Claahsen-van der Grinten et al (48) com 24% em 34 pacientes entre dois e 18 anos. Estes autores também encontraram TTRA em pacientes pré-púberes.

Comparada a outros autores (34) (38), entretanto, a prevalência deste estudo foi menor, provavelmente devido ao melhor controle de tratamento deste grupo de pacientes: no estudo de Kang et al (34) a prevalência de TTRA foi de 64,6% entre 48 pacientes entre 10,6 e 27,1 anos de idade, e seu grupo apresentava 82,4% das dosagens de 17OHP acima de 10ng/ml, porcentagem esta maior que a encontrada no período de seis anos prévios à US no presente estudo (41,7%).

A prevalência de TTRA entre os pacientes aqui analisados com menos de 10 anos de idade (25%) foi semelhante à encontrada por Martinez-Aguaio et al (21%) (28), sendo que quase a metade das lesões (44%) em nosso estudo foram detectadas em pré-púberes, o que corresponde a prevalência de 36,3% neste estágio puberal.

Já Claahsen-van der Grinten et al (38) não encontraram lesões em 15 pacientes com menos de 10 anos. Entretanto, seu estudo incluía paciente com a forma não clássica, na qual em geral não ocorrem TTRA e não se tem maiores informações sobre a forma clínica e, principalmente, o genótipo dos demais pacientes para melhor comparação. Todos os pacientes do presente estudo com TTRA diagnosticado abaixo de 10 anos de idade têm mutações que cursam com deficiência enzimática mais grave.

Acredita-se, também, que a prevalência entre os pacientes púberes deste estudo, de 18,5%, é menor que a de Claahsen-van der Grinten et al provavelmente porque nossos pacientes têm melhor controle: 10 dos 38 pacientes (26,3%) têm média de Andro elevada nos dois anos prévios à US, enquanto os autores relatam que 19 de seus 41 pacientes (46,3%) apresentam Andro acima do limite da normalidade. Além disso, a altura final relatada por Claahsen-van der Grinten et al encontrava-se abaixo do alvo genético, refletindo controle deficiente em longo prazo e, no presente estudo, este resultado foi melhor (zAF-zAP -1,5 e -0,89, respectivamente) (38).

Em relação à variante clínica, neste estudo, não houve diferença entre a porcentagem de pacientes PS e VS nos grupos com e sem TTRA (33,3% e 7,1%; $p=0,150$), assim como no estudo de Kang et al (69,4% e 50%; $p=0,300$) (34) mas observa-se que, no presente estudo, somente um dos pacientes com TTRA apresenta a forma VS, todos os outros pacientes têm a forma PS e são portadores de mutações mais graves com maior comprometimento enzimático. Talvez esta diferença não tenha atingido significância estatística pelo número de pacientes analisados.

Ainda em relação à variante clínica e ao genótipo, chama a atenção o fato de todos os pacientes pré-púberes com TTRA serem da forma PS e apresentarem mutações mais graves, tipo N ou A. Outros autores que também não encontraram significância estatística em relação ao genótipo também ressaltam que, pelo número relativamente pequeno de pacientes por eles estudado, o resultado deve ser analisado com cautela (62). Já Mouritsen et al encontraram TTRA somente em pacientes com mutações que levam a formas mais graves da doença, demonstrando a relação entre a prevalência de TTRA e o genótipo (64).

Na avaliação da altura, do IMC e da altura final corrigida para o alvo parental destes pacientes não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos com e sem TTRA. Martinez-Aguayo et al mostrou que o IMC, mas não a estatura, dos pacientes com HAC-21 era maior comparado a um grupo controle formado por crianças saudáveis (28). Kang et al encontraram maior IMC e menor altura final corrigida para o alvo parental os pacientes com TTRA quando comparados aos pacientes sem lesões testiculares (34).

O mau controle da doença tem sido evocado como um dos principais fatores preditivos para o desenvolvimento dos TTRA e isto se baseia na hipótese de que os TTRA seriam ACTH dependentes (30) (32). Além disso, estudos já demonstraram que o tratamento com glicocorticoides, suprimindo o ACTH, pode cursar com regressão dos TTRA e com a normalização da contagem de espermatozoides e, conseqüentemente, com o restabelecimento da fertilidade (33). Entretanto, tais fatores ainda não estão bem esclarecidos. Outros estudos não encontraram relação entre os parâmetros de controle laboratorial e a presença ou o tamanho dos TTRA (37) (59). Em relação aos parâmetros laboratoriais nosso estudo também não encontrou diferença entre pacientes com e sem lesões na maioria das avaliações. O único parâmetro que mostrou relação com a presença de TTRA foi a mediana da Andro dos dois anos que antecederam o estudo ultrassonográfico, ou seja, no período mais próximo ao diagnóstico dos tumores. Os pacientes pertencentes ao grupo de mediana da Andro aumentada apresentaram maior prevalência de TTRA. Este dado indica que o controle hormonal é fator relevante no desenvolvimento das lesões, independente do estágio puberal. Possivelmente, a influência da puberdade, descrita por alguns autores, pode ser, na verdade, decorrente da maior dificuldade de controle da doença neste período, fato já descrito por Charmandari et al (65).

Reforçando este dado, que o período que mais influencia o desenvolvimento dos TTRA é aquele mais próximo ao evento, o único paciente com a variante VS, com mutações

que o caracterizam como do grupo B, que apresentou lesões testiculares aos 23 anos de idade (paciente 2 na Tabela 5), teve bom controle da doença até o término da puberdade, o que resultou em altura final de 175,7 cm ($z = -0,12$) totalmente ajustada ao alvo parental ($z = 0,02$); entretanto seu controle da doença foi inadequado no período que antecedeu a ultrassonografia (62,5% das concentrações de 17OHP nos últimos seis anos e 100% delas nos dois anos anteriores à ultrassonografia tinham valores acima de 10ng/ml).

Quanto à presença de TTRA em pacientes aparentemente bem controlados, é importante lembrar que as dosagens hormonais séricas podem apresentar variabilidade e que os parâmetros clínicos e a idade óssea são de grande valia na monitorização do tratamento destes pacientes em longo prazo (16). Um dos pacientes diagnosticado com lesões aos 7,5 anos, com médias de 17OHP, Andro, ACTH e renina normais nos dois anos prévios à ultrassonografia, com altura normal ($z = -0,09$), tinha 9,7 anos de idade óssea aos 7,4 anos de idade, o que leva a pensar que o bom controle ocorria somente na época da coleta dos exames (paciente 8 na Tabela 5).

Também não houve diferença entre as concentrações de inibina B nestes pacientes com e sem TTRA, da mesma maneira que no grupo de Martinez-Aguaio et al (28), e, embora as concentrações de inibina B tenham sido menores nos pacientes púberes com TTRA, esta diferença também não foi significativa. Claahsen-van der Grinten et al também não encontraram diferença na inibina B de pacientes com e sem TTRA, com idades entre dois e 18 anos, talvez porque a disfunção gonadal ocorra mais tardiamente e em pacientes com tumores já instalados há mais tempo (48). Já Reisch et al, avaliando um grupo de adultos entre 19 e 48 anos de idade encontrou diferença para a inibina B entre pacientes com e sem TTRA, sugerindo que ela pode ser um bom parâmetro para monitorização da fertilidade (60).

Embora o presente estudo tenha mostrado que o controle laboratorial está implicado na gênese dos TTRA, quando se avaliou individualmente os casos, encontrou-se pacientes com mutações graves, cujo tratamento sempre foi inadequado, e que não apresentam lesões testiculares e a explicação poderia ser a ausência de restos adrenais testiculares. A associação do mau controle com a presença de células adrenais parece ser necessária para o desenvolvimento dos TTRA.

A importância do seguimento, detecção precoce e determinação dos fatores associados ao desenvolvimento dos TTRA deve-se ao fato de que a função gonadal dos

pacientes diagnosticados com tumores testiculares na infância parece estar mantida neste momento, mas pode deteriorar-se ao longo da vida adulta, com o aumento do tamanho tumoral, cursando com infertilidade de causa obstrutiva (48).

Este estudo mostrou, então, que os TTRA já são encontrados na fase pré-puberal de pacientes com a forma clássica da HAC-21 e que o pior controle hormonal é fator relacionado ao desenvolvimento destes tumores. Como a maioria das lesões encontradas teve diâmetro menor do que dois centímetros, e seu diagnóstico somente pôde ser realizado por método de imagem, ressaltamos a necessidade da realização de ultrassonografia testicular periódica para pesquisa dos TTRA em todo paciente com a forma clássica da HAC-21, especialmente nos casos com mau controle.

CONCLUSÕES

1. A prevalência de TTRA encontrada neste grupo de pacientes foi de 23,7%.
2. Para os escores z de altura e IMC, não houve diferença estatística entre o grupo de pacientes com TTRA e o grupo sem alterações testiculares
3. Comparando o tratamento, não houve diferença estatística para as doses prescritas de glicocorticoides em nenhum dos três intervalos de tempo entre os grupos com e sem TTRA.
4. O grupo de pacientes com mediana da Andro aumentada tem chance oito vezes maior de apresentar TTRA que o grupo com Andro normal. Para os demais parâmetros laboratoriais, não houve diferença estatística em nenhum dos três intervalos de tempo.
5. As concentrações séricas de LH não apresentaram diferença estatística entre os grupos de pacientes com e sem TTRA em nenhum dos três intervalos de tempo analisados. O mesmo ocorreu com as concentrações de inibina B realizada na época da avaliação ultrassonográfica.

BIBLIOGRAFIA

1. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1281–300, xii.
2. Migeon CJ, Donohoue PA. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20(2):277–96.
3. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(4):853–91.
4. Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. F1000Research [Internet]. 20 de agosto de 2015 [citado 9 de setembro de 2015];4(F1000 Faculty Rev). Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544382/>
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, 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.
6. Cheng TQ, Speiser PW. Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):269–81.
7. Miller LM, Achermann JC, Fluck CE. The Adrenal Cortex and its Disorders. In: Sperling M (org.). *Pediatric endocrinology*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. p.444-81.
8. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TAS, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecave RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred--an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2008;21(5):455–60.
9. Nascimento ML, Cristiano ANB, Campos T de, Ohira M, Cechinel E, Simoni G, et al. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):765–71.
10. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januário JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):300–7.
11. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125–36.
12. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1145–52.
13. Bonfig W, Pozza SBD, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3882–8.

14. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child*. 2002;86(4):266–9.
15. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(2):115–24.
16. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of Therapy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Chem*. 2010;56(8):1245–51.
17. Auchus RJ. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:614107.
18. Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(3):210–6.
19. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3070–8.
20. Wilkins L, Fleischmann W, Howard JE. Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from corticoadrenal insufficiency case report. *Endocrinology*. 1940;26(3):385–95.
21. Fernandes VO, Barros AIS, Quidute ARP, Montenegro APDR, Fontenele EGP, Sales APAM, et al. [Bilateral testicular tumors caused by congenital adrenal rest hyperplasia]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(8):1052–8.
22. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, Volant A, Abalain JH, Floch HH, et al. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;93(1):67–72.
23. Marchini GS, Cocuzza M, Pagani R, Torricelli FC, Hallak J, Srougi M. Testicular adrenal rest tumor in infertile man with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2011;129(5):346–51.
24. Jin HY, Choi JH, Kim GH, Lee CS, Yoo HW. Testicular adrenal rest tumors in a patient with untreated congenital adrenal hyperplasia. *Korean J Pediatr*. 2011;54(3):137–40.
25. Olpin JD, Witt B. Testicular adrenal rest tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Radiol Case Rep*. 2014;8(2):46–52.
26. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM, Otten BJ. Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol [Internet]*. 2009 [citado 6 de fevereiro de 2013];2009. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2777016/>
27. Ayçan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):667–72.

28. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4583–9.
29. Barwick TD, Malhotra A, Webb JAW, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol.* 2005;60(9):953–9.
30. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, Span PN, Ross HA, Meuleman EJH, et al. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3674–80.
31. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):209–20.
32. Hamwi GJ, Gwinup G, Mostow JH, Besch PK. Activation of Testicular Adrenal Rest Tissue by Prolonged Excessive ACTH Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963;23:861–9.
33. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril.* 2007;88(3):705.e5–8.
34. Kang MJ, Kim JH, Lee SH, Lee YA, Shin CH, Yang SW. The prevalence of testicular adrenal rest tumors and associated factors in postpubertal patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J.* 2011;58(6):501–8.
35. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, Sweep FCGJ, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril.* 2008;89(3):597–601.
36. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJH, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FCGJ, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):612–5.
37. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, et al. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1820–6.
38. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, de Korte CL. Increased Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumours during Adolescence in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(4):238–44.
39. Benvenga S, Smedile G, Lo Giudice F, Trimarchi F. Testicular adrenal rests: evidence for luteinizing hormone receptors and for distinct types of testicular nodules differing for their autonomization. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 1999;141(3):231–7.

40. Boulware SD. Case report. An unusual case of precocious puberty. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(4):443–6.
41. Karakuş E, Azılı MN, Tiryaki T. Testicular adrenal rest tumor mimicking leydig cell tumor in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *APSP J Case Rep.* 2014;5(1):10.
42. Erdogan S, Ergin M, Cevlik F, Yuksel B, Tuncer R, Tunali N, et al. Testicular adrenal rest hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a case report. *Endocr Pathol.* 2006;17(1):83–7.
43. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001;16(2):263–7.
44. Avila NA, Premkumar A, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):1003–6.
45. Stikkelbroeck NMML, Suliman HM, Otten BJ, Hermus ARMM, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1597–603.
46. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3110–4.
47. Tiryaki T, Aycan Z, Hücümenoğlu S, Atayurt H. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(10):853–5.
48. Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FCGJ, Blickman JG, Hermus ARMM, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2007;157(3):339–44.
49. Paulino LC, Araujo M, Guerra G Jr, Marini SH, De Mello MP. Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with the classical form of the 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999;88(3):275–83.
50. Soardi FC, Barbaro M, Lau IF, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra-Junior G, et al. Inhibition of CYP21A2 enzyme activity caused by novel missense mutations identified in Brazilian and Scandinavian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2416–20.
51. Mendes-dos-Santos CT, Lemos-Marini SHV de, Baptista MTM, Guerra-Junior G, De-Mello MP, Morcillo AM. Growth in patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia during the first two years of life. *Rev Bras Saúde Materno Infant.* 2009;9(4):415–21.
52. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2006;450:76–85.

53. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(4):839–46.
54. Leite FM, Longui CA, Kochi C, Faria CDC, Borghi M, Calliari LEP, et al. [Comparative study of prednisolone versus hydrocortisone acetate for treatment of patients with the classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):101–8.
55. Han TS, Stimson RH, Rees DA, Krone N, Willis DS, Conway GS, et al. Glucocorticoid treatment regimen and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):197–203.
56. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 22 de 1987;317(17):1098.
57. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child.* 1970;45(244):755–62.
58. Val P, Swain A. Gene dosage effects and transcriptional regulation of early mammalian adrenal cortex development. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;323(1):105–14.
59. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5721–8.
60. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1665–70.
61. Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz H-P, Müller-Lisse U, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2065–72.
62. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2012;166(3):441–9.
63. Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GB. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology.* 1996;198(1):99–104.
64. Mouritsen A, Jørgensen N, Main KM, Schwartz M, Juul A. Testicular adrenal rest tumours in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. *Int J Androl.* 2010;33(3):521–7.
65. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2004;151 Suppl 3:U77–82.

ANEXOS

Hospital das Clínicas da UNICAMP
Centro de Investigação em Pediatria - CIPED
Departamento de Pediatria - Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Responsável: Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

Título do Trabalho: Avaliação testicular de pacientes com Hiperplasia Congênita das Supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase

Nome do Paciente: _____ **HC:** _____

Nome do Responsável: _____

Parentesco: _____ **RG:** _____

Endereço: _____ **Bairro:** _____

Cidade: _____ **Estado:** _____ **CEP:** _____

Tel: (____) _____ - _____ **Tel recado:** (____) _____ - _____

Eu compreendo que fui convidado a participar como voluntário nesta pesquisa.

O objetivo desse estudo é procurar nódulos em testículo de pacientes portadores de Hiperplasia Congênita das Supra-Renais através da ultrassonografia e da coleta de sangue para dosagem de Inibina B. Estes tumores são comuns em pacientes com hiperplasia adrenal e, embora não sejam malignos, podem provocar infertilidade razão pela qual é importante seu diagnóstico precoce para tentar reverter o processo.

Eu compreendo que as informações obtidas nesta pesquisa poderão ser utilizadas para o melhor tratamento meu e de outros pacientes em condições semelhantes à minha.

A minha participação neste estudo não é remunerada, assim como também os pesquisadores não terão qualquer benefício financeiro com ele.

Estou ciente de que a minha identidade será preservada e que as informações obtidas com a pesquisa serão divulgadas apenas em meio científico, de forma que os resultados não serão relacionados à minha pessoa. Declaro ainda que autorizo filmagens e fotografias durante a pesquisa e a exibição delas com fins acadêmicos, desde que sem identificação. Autorizo também as pesquisadoras a guardarem o soro coletado para determinações hormonais futuras, desde que seja informada sobre tal conduta com antecedência e um novo Projeto de Pesquisa seja enviado ao Comitê de Ética desta Instituição.

Eu compreendo que minha participação é voluntária e eu posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso prejudique meu tratamento atual ou futuro nesta Instituição.

Eu confirmo que a médica Sofia Helena Valente de Lemos-Marini explicou-me os objetivos desta pesquisa e os procedimentos a que serei submetido e que li e compreendi este formulário de consentimento. Portanto, concordo em participar desta pesquisa e uma cópia deste formulário ficará em meu poder.

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A médica responsável, Sofia Helena Valente de Lemos-Marini, fone (019) 3521-7646 ou (019) 3521-7193 encontra-se disponível para responder às minhas questões e preocupações. No caso de dúvidas sobre questões éticas do estudo, poderei ligar para a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, fone (19) 3521-8938.

Campinas, __/__/__

Paciente ou Responsável: _____

Pesquisadora: _____

Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica - HC
Departamento de Pediatria - CIPED – FCM – UNICAMP
Cidade Universitária Zeferino Vaz - Campinas – SP – CEP 13081-970
Telefone: (19) 3521-7646 ou (19) 3521-7193 *e-mail:* sofia@hc.unicamp.br



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 27/05/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 325/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0258.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO TESTICULAR DE PACIENTES COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 12/05/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 27/05/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Diagnosticar precocemente tumores testiculares de células adrenais em pacientes do sexo masculino acometidos pela forma clássica de hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência de 21-hidroxilase, determinando a partir de qual idade eles se desenvolvem e se o controle da doença influencia o desenvolvimento dos mesmos. Além disso, visa determinar se a intensificação do tratamento reduz a lesão ou, pelo menos, interrompe seu crescimento, impedindo que ocorram lesões testiculares permanentes.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados anualmente 20 a 30 indivíduos com idade igual ou superior a cinco anos através de ultra-sonografia testicular bilateral, além de avaliação hormonal de rotina (dosagens de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, ACTH, testosterona livre, testosterona total, FSH, LH e renina) e dosagem de inibina B, quando forem detectados nódulos e após seis meses de intensificação do tratamento. A avaliação ultra-sonográfica será repetida após seis meses de tratamento intensivo e, se houver aumento da lesão, o paciente será encaminhado ao ambulatório de cirurgia para avaliação da necessidade de biópsia ou nodulectomia.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto regular de pesquisa clínica a ser desenvolvido no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas / UNICAMP, com aval do chefe de departamento. Veio acompanhado de folha de rosto da CONEP devidamente preenchida e com assinatura do coordenador de assistência do Hospital das Clínicas / UNICAMP. A pesquisadora assegura que não serão publicados dados que possibilitem a identificação individual, os riscos são pequenos, a pesquisa envolve exames clínicos e laboratoriais que já seriam realizadas pelo paciente em datas de atendimento ambulatorial e que a participação pode ser suspensa em qualquer fase do estudo. Foi encaminhada folha de orçamento descrevendo gastos totais de R\$ 5.900,00 e indicando como



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

possível fonte financiadora o FAEPEX. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado e contempla a resolução 196/96. O trabalho é relevante e pode trazer benefícios para os sujeitos, no que se refere ao diagnóstico e tratamento precoce de eventuais lesões tumorais.

Recomendação: Solicita-se corrigir o título do TCLE para "Termo de Consentimento Livre e esclarecido", além de corrigir o telefone do CEP (3521-8936).

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de maio de 2008.

Prof. Dra. Carmem Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP