MARIANA DA COSTA ROSE PAULINO

Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46,XX
portadoras da forma clássica de hiperplasia
congenita das supra-renais

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani

SÃO PAULO
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paulino, Mariana da Costa Rose

Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46, XX portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das supra-renais / Mariana da Costa Rose Paulino. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Hiperplasia supra-renal congênita 2.Antígeno prostático específico
3.Próstata 4.Diidrotestosterona

DEDICATÓRIA

Ao Leonardo, por quem meu amor e admiração aumentam a cada dia.

Aos meus pais, pelo amor, acolhimento e incentivo em todas as horas. A dedicação que vocês têm aos filhos é emocionante.

Aos meus queridos Thaís e Antenor, com quem aprendi o verdadeiro significado da palavra superação.

Ao meu irmão Guto, pelo exemplo de força e perseverança.

Aos meus sogros, pelo carinho e incentivo de sempre.

Aos meus cunhados Heloísa e Paulo, pelo companheirismo e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Durval Damiani, verdadeiro mestre, sua dedicação ao ensino é contagiante. Sou imensamente grata pelos ensinamentos recebidos ao longo destes anos.

À Prof. Dra. Nuvarte Setian, com quem aprendi não apenas endocrinologia, como ensinamentos para a vida.

Ao Dr. Hilton Kuperman, sou muito grata à sua ajuda.

À Dra. Thaís Della Manna e Leandra Steimetz, pelo apoio e ajuda com os gráficos.

Ao Hamilton Cabral de Menezes Filho pelo incentivo e ajuda.

Ao Dr. Vaê Dichtchekenian pela amizade.

Aos pacientes que participaram da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, pelos ensinamentos e análise estatística dos dados.

Ao Prof. Dr. José Gilberto Henriques Vieira, pelas dosagens do PSA e hormônios esteróides.

Aos radiologistas Roberto Blasbalg e Ronaldo Baroni, pelas análises das ressonâncias magnéticas.

À Karina Hatamoto Kawasato, do laboratório do Instituto da Criança, pela separação das amostras e dosagem da testosterona.

À Mariza Kazue Umetsu, da biblioteca do Instituto da Criança, pela ajuda na localização de artigos e referências bibliográficas.

À Evanda Verri Paulino, minha sogra, bibliotecária, pela normalização deste trabalho.

Aos complementandos da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, pela ajuda e incentivo.

Ao pessoal da coleta de sangue, principalmente à auxiliar Mirtes.

Ao pessoal do SAME, principalmente à Fátima.

À amiga Glaucimar Baságlio, pela disposição a me ajudar sempre.

À amiga Darcilene Rodrigues, que mesmo de longe demonstrou seu apoio.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Hiperplasia congênita das supra-renais.....	2
1.2. Relatos dos casos.....	6
1.3. Embriologia da próstata.....	9
1.4. Controle endócrino do crescimento prostático.....	13
1.5. A “Próstata feminina”.....	14
1.6. Antígeno prostático específico.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
3. MÉTODOS.....	20
3.1 Casuística.....	21
3.2 Métodos.....	24
3.3 Análise estatística.....	27
4. RESULTADOS.....	28
4.1 Grupo HCSR.....	29
4.2 Grupo de meninas controle.....	30
4.3 Grupo de meninos controle.....	31
4.4 Comparações entre os três grupos.....	32
4.5 Sensibilidade e especificidade da DHT.....	38
4.6 Valores de PSA.....	39
4.7 Correlação entre T e PSA.....	41
4.8 Correlação entre DHT e PSA.....	42

5. DISCUSSÃO.....	43
5.1 Caracterização da casuística.....	44
5.2 Valores de PSA em mulheres.....	46
5.3 Valores de PSA em crianças.....	49
6. CONCLUSÕES.....	53
ANEXO.....	55
REFERÊNCIAS.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

HCSR	hiperplasia congênita das supra-renais
DHT	dihidrotestosterona
PSA	antígeno prostático específico
RNM	ressonância nuclear magnética
17OHP	17-hidroxiprogesterona
21DOF	21-desoxicortisol
$\Delta 4$ -A	androstenediona
T	testosterona
ng/dL	nanogramas por decilitro
ng/mL	nanogramas por mililitro
GPL	genitoplastia
ADS	anomalia da diferenciação sexual
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
FN	meninas normais
MN	meninos normais
IO	idade óssea

IC idade cronológica

ACTH hormônio adrenocorticotrófico

ANOVA análise de variância a um fator

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Idade, estágio puberal de Tanner e classificação de Prader do grupo HCSR.....	22
TABELA 2. Hipótese diagnóstica, idade e estágio puberal de Tanner das meninas do grupo controle.....	23
TABELA 3. Hipótese diagnóstica, idade e estágio puberal de Tanner dos meninos do grupo controle.....	24
TABELA 4. Valores de 17OHP, 21 DOF, composto S, $\Delta 4$ -A, T, DHT e PSA nas pacientes portadoras de HCSR.....	29
TABELA 5. Valores de 17OHP, 21 DOF, composto S, $\Delta 4$ -A, T, DHT e PSA nas meninas do grupo controle.....	30
TABELA 6. Valores de 17OHP, 21-DOF, composto S, $\Delta 4$ -A, T, DHT e PSA nos meninos do grupo controle.....	31
TABELA 7. Comparações estatísticas dos valores de 17OHP entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	32
TABELA 8. Comparações estatísticas dos valores de $\Delta 4$ -A entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	34
TABELA 9. Comparações estatísticas dos valores de composto S entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	35
TABELA 10. Comparações estatísticas dos valores de T entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	36

TABELA 11. Comparações estatísticas dos valores de DHT entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	37
TABELA 12. Valores de Sensibilidade e Especificidade da DHT nas pacientes com HCSR.....	38
TABELA 13. Comparações estatísticas dos valores de PSA entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais.....	40
TABELA 14. Valores de Sensibilidade e Especificidade do PSA nas pacientes com HCSR.....	40
TABELA 15. IC, IO, relação IO/IC e classificação de Prader nas pacientes com HCSR e tecido prostático.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Dispersão dos valores de 17-hidroxiprogesterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais.....	32
GRÁFICO 2. Dispersão dos valores de 21-desoxicortisol nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais.....	33
GRÁFICO 3. Dispersão dos valores de androstenediona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais.....	34
GRÁFICO 4. Dispersão dos valores de testosterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais.....	36
GRÁFICO 5. Dispersão dos valores de dihidrotestosterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais.....	37
GRÁFICO 6. Valores de PSA nas pacientes portadoras de HCSR.....	39
GRÁFICO 7. Correlação entre T e PSA das pacientes portadoras de HCSR.....	41
GRÁFICO 8. Correlação entre DHT e PSA das pacientes portadoras de HCSR....	42

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Tecido prostático em paciente com HCSR.....	30
FIGURA 2. Curva ROC da DHT	39
FIGURA 3. Curva ROC do PSA.....	41

RESUMO

Paulino MCR. Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46,XX portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das supra-renais [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 68p.

Introdução: A presença de tecido prostático em pacientes 46,XX portadoras de hiperplasia congênita das supra-renais (HCSR) já foi relatada por alguns autores. Acredita-se que o desenvolvimento deste tecido decorre do estímulo androgênico, através da dihidrotestosterona, sobre as glândulas parauretrais de Skene destas pacientes. Estas glândulas, presentes em todas as meninas, possuem homologia histológica e enzimática com a próstata masculina. Além da presença de tecido prostático nestas pacientes, houve dois relatos de alterações neste tecido, sendo o primeiro o de uma paciente 46,XX portadora de deficiência de 21-hidroxilase, que desenvolveu uma hiperplasia benigna prostática e outra com a mesma deficiência enzimática que aos 62 anos apresentou adenocarcinoma de próstata. **Objetivos:** 1. Verificar a ocorrência de tecido prostático nas pacientes acima de 6 anos, portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das supra-renais, com cariótipo 46,XX, em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Instituto da Criança; 2. Analisar a sensibilidade e especificidade do antígeno prostático específico (PSA) e da dihidrotestosterona das pacientes com HCSR em relação à detecção do tecido prostático através da ressonância nuclear magnética da região pélvica; 3. Correlacionar os níveis de PSA com os níveis de testosterona e dihidrotestosterona das pacientes portadoras de HCSR. **Casuística:** Constituiu-se de 32 pacientes 46,XX portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das supra-renais (31 com deficiência de 21-hidroxilase e uma com deficiência de 11-hidroxilase), com uma média de idade de 11,8 +/- 4,2 anos e um grupo controle que incluiu 10 meninas e 10 meninos sem hiperplasia congênita das supra-renais, com média de idade de 9,8 +/- 1,9 anos e 9,3 +/- 2,7 anos respectivamente. Os pacientes do grupo controle faziam acompanhamento no ambulatório de endocrinologia pediátrica por baixa estatura ou puberdade precoce. **Métodos:** O padrão-ouro utilizado para a detecção de tecido prostático foi a ressonância magnética de região pélvica, que foi realizada em todos os pacientes. Também foram dosados o antígeno prostático específico, a 17-hidroxiprogesterona, o 21-desoxicortisol, o 11-

desoxicortisol, a androstenediona, a testosterona e a dihidrotestosterona. Resultados: A detecção do tecido prostático nas ressonâncias de região pélvica foi obtida em 5 pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais. O antígeno prostático específico mostrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 88,9% para um ponto de corte de 0,1 ng/mL. A dihidrotestosterona revelou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 60% para um ponto de corte de 27,7 ng/dL. Houve uma correlação positiva entre os níveis de PSA com os níveis de T e entre os níveis de PSA e DHT. Conclusões: A ocorrência de tecido prostático nas pacientes 46,XX portadoras de hiperplasia congênita das supra-renais estudadas foi de 15,6%. O PSA mostrou ser um valioso marcador de tecido prostático nas pacientes com HCSR. De acordo com os achados, a pesquisa de tecido prostático deve ser considerada em todas as pacientes portadoras da forma clássica de HCSR.

Descritores: hiperplasia congênita das supra-renas, antígeno prostático específico, tecido prostático, próstata, dihidrotestosterona

SUMMARY

Paulino M. Search of prostatic tissue in 46,XX congenital adrenal hyperplasia patients [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 68p.

Introduction: The presence of prostatic tissue in 46,XX congenital adrenal hyperplasia (CAH) patients has already been reported. The development of this tissue is due to androgenic stimulation in Skene's paraurethral glands by dihydrotestosterone. These glands have histological and enzymatic homology with the prostate. So far, two cases with alterations of prostatic tissues have been reported: one 46,XX patient with 21-hydroxylase deficiency developed benign prostatic hyperplasia and another with the same enzymatic deficiency, at age of 62 years, had adenocarcinoma of prostate. **Objectives:** 1. To describe the presence of prostatic tissue in 46, XX patients with the classical form of congenital adrenal hyperplasia 2. To evaluate the sensitivity and specificity of prostatic specific antigen (PSA) and dihydrotestosterone with regard to the detection of prostatic tissue in pelvic MRI. 3. To correlate prostate specific antigen levels with testosterone and dihydrotestosterone levels in girls with congenital adrenal hyperplasia. **Patients and Methods:** Among our CAH patients followed at our Unit, we selected 32 children and adolescents 46,XX, from 6 to 22 years of age, with the classical form of congenital adrenal hyperplasia (mean age 11.8 +/- 4.2); 31 patients had 21-hydroxylase deficiency and one 11-hydroxylase deficiency. Control group included 10 boys (mean age 9.3 +/- 2.7) and 10 girls (mean age 9.8 +/- 1.9) without CAH. Pelvic MRI (taken as the “gold standard method”) was performed in all patients to detect prostatic tissue. Prostate specific antigen, 17-hydroxyprogesterone, 21-deoxycortisol, 11-deoxycortisol, androstenedione, testosterone and dihydrotestosterone were measured in all patients. **Results:** Five congenital adrenal hyperplasia girls showed image of prostatic tissue on pelvic MRI. Prostate specific antigen had sensitivity and specificity of 100.0% and 88.9%, respectively, taking 0.1 ng/mL as the cutoff level. The dihydrotestosterone had a sensitivity and specificity of 100% and 60%, respectively, with a cutoff level of 27.7 ng/dL. There was a positive correlation between PSA levels and testosterone and dihydrotestosterone levels. **Conclusions:** The incidence of prostatic tissue in 46,XX patients with the classical form of congenital adrenal hyperplasia was 15.6%. PSA demonstrated to be a good

marker of prostatic tissue in these patients. Based on this study, we have to be cautious when treating a girl with the classical form of CAH and the search for prostatic tissue must be considered in every patient.

Descriptors: congenital adrenal hyperplasia, prostate specific antigen, prostatic tissue, prostate, dihydrotestosterone.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hiperplasia congênita das supra-renais

A hiperplasia congênita das supra-renais (HCSR) é um distúrbio que inclui mutações nos genes que codificam as enzimas responsáveis pela síntese dos esteróides, que resultam no comprometimento da síntese do cortisol. Como consequência deste prejuízo na produção de cortisol, há uma hiperplasia do córtex adrenal através do estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

O primeiro a relatar o quadro clínico da HCSR foi De Crecchio, em 1865. Era uma paciente com hipertrofia de clitóris, alteração da voz, presença de pelos faciais e faleceu após um episódio de desidratação. A autópsia revelou órgãos genitais internos femininos, aumento das supra-renais e presença de um tecido na região parauretral, que o autor descreveu como “próstata superficial”.

Em 1925, Debré e Semelaigne descreveram um lactente de 10 meses que tinha baixo ganho ponderal e que morreu após um episódio febril. O anatomopatológico identificou supra-renais volumosas, principalmente às custas da zona fasciculada (Menezes Filho, 2002).

A eficácia do tratamento com glicocorticóide foi demonstrada por Wilkins et al em 1950. Após a administração de cortisona intramuscular em uma menina de 15 anos portadora de HCSR, houve a redução de 17-cetoesteróides na urina.

A deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) consiste no defeito mais freqüente, com o acometimento de mais de 90% dos portadores de HCSR. Esta enzima é responsável pela hidroxilação do carbono 21 da progesterona e da 17-hidroxiprogesterona, resultando na formação de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol, respectivamente. A forma clássica de deficiência de 21-hidroxilase inclui as formas perdedora de sal e não perdedora de sal (virilizante simples), ambas

transmitidas por herança autossômica recessiva. A incidência da forma clássica nos Estados Unidos, alguns países da Europa e Nova Zelândia é de 1 caso para 14000 nascimentos. No Brasil acredita-se que a incidência seja de 1 caso para 7500 nascimentos. Porém algumas populações apresentam uma incidência ainda mais elevada, como os esquimós Yupik que vivem no sudoeste do Alaska, onde a incidência é de 1 caso para 282 nascimentos. A forma perdedora de sal é acomete aproximadamente 75% dos pacientes com a forma clássica de deficiência de 21-hidroxilase (Pang et al, 1988; Therrell, 2001).

A perda de sal geralmente ocorre após a segunda semana de vida, mas a concentração de potássio plasmática pode estar aumentada antes da primeira semana. O gene da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3) muito próximo ao pseudogene (*CYP21A1P*), que é idêntico em 98% dos éxons e 96% dos íntrons ao *CYP21A2*. O pseudogene é inativo, mas a proximidade do *CYP21A2* promove a ocorrência de cerca de 85% das mutações que causam deficiência de 21-hidroxilase através de conversões gênicas, onde seqüências do pseudogene são transferidas para o *CYP21A2*, promovendo um comprometimento variável da enzima. Em torno de 15% dos genes intensamente afetados sofrem uma deleção que se estende do éxon 3 ao éxon 8 do *CYP21A1P* até uma região similar do *CYP21A2*. A gravidade da doença está relacionada à redução da atividade enzimática. Por isso, na forma clássica perdedora de sal não há atividade da enzima, enquanto na virilizante simples a atividade enzimática em torno de 1% já é suficiente para a síntese de aldosterona, sendo capaz de evitar a perda de sal (Morel, 1991; Miller, 1994; White, 2000).

Tanto na forma perdedora de sal quanto na virilizante simples, a secreção elevada de esteróides sexuais começa entre a sexta e a décima semana de vida intra-uterina, influenciando no grau da diferenciação da genitália externa. Os recém-nascidos 46,XY com forma clássica de deficiência de 21-hidroxilase apresentam genitália externa normal ou aumento discreto do pênis. As meninas podem apresentar desde uma hipertrofia clitoriana até uma genitália externa completamente masculina. A genitália interna nas meninas é normal, os ductos de Müller desenvolvem-se adequadamente em útero, trompas e terço proximal da vagina (New, 2003).

Em 1954, Prader propôs uma classificação do grau de virilização de pacientes com HCSR. Prader I significa um aumento isolado do clitóris, indicando que a virilização tenha ocorrido após 20 semanas de vida intra-uterina (VIU). Prader II consiste em aumento do clitóris associado a um intróito vaginal em forma de funil, visualizando-se as aberturas uretral e vaginal distintas, sendo indicativo de virilização iniciada com 19 semanas de VIU. Prader III cursa com aumento do clitóris associado a um intróito em forma de funil, com a uretra esvaziando-se na vagina, indicando uma virilização ocorrida com 14-15 semanas de VIU. No Prader IV, observa-se um clitóris fático com abertura urogenital em forma de fenda na base do falo, o que indica uma virilização ocorrida com 12-13 semanas de VIU. No Prader V, há fusão labioescrotal completa e uretra tópica, indicando virilização com 11 semanas de VIU (Damiani, 2002).

A mutação mais freqüente na forma clássica de deficiência de 21-hidroxilase é a troca de adenina (ou citosina) por guanina próxima ao término do íntron 2, com alteração do “splicing”. A maioria dos pacientes com esta mutação têm a forma perdedora de sal (White, 2000).

Um estudo multicêntrico que incluiu 205 pacientes portadores das diferentes formas clínicas da deficiência de 21-hidroxilase, realizado por Bachega et al. em 2004, mostrou que as mutações mais frequentes na população brasileira de portadores da deficiência de 21-hidroxilase são também as derivadas do pseudogene *CYP21A1P*. Também observaram que houve uma boa correlação entre o genótipo e fenótipo, apesar de algumas divergências em relação à mutação I2 *splice*, que mostrou uma associação maior com a forma perdedora de sal, mas alguns pacientes apresentaram a forma virilizante simples.

A deficiência da 11-hidroxilase (CYP11B1) vem em segundo lugar em frequência, com aproximadamente 5% dos casos de HCSR. Essa enzima promove a conversão da 11-desoxicorticosterona para corticosterona na zona glomerulosa e do 11-desoxicortisol para cortisol na zona fasciculada da supra-renal. O gene *CYP11B1* contém nove éxons e está no braço longo do cromossomo 8 (8q21-22) (Rodriguez-Portales, 1988; White, 2001).

Geralmente, na deficiência de 11-hidroxilase não há perda de sal porque o acúmulo do precursor desoxicorticosterona (DOC) tem um bom efeito mineralocorticoide, levando a expansão do volume extracelular e reduzida atividade plasmática de renina. Porém, já foram relatados alguns casos de perda de sal temporária em crianças com provável forma clássica de deficiência de 11-hidroxilase (Holcombe, 1980; Hochberg, 1986). A hipertensão arterial ocorre em aproximadamente dois terços dos pacientes, que pode se manifestar nos primeiros anos de vida. Apesar de ser leve ou moderada na maioria dos casos, tal hipertensão pode provocar hipertrofia ventricular esquerda e retinopatia em até um terço dos acometidos. Alguns portadores de deficiência de 11-hidroxilase apresentam sinais de

excesso de mineralocorticóide, como hipocalemia, fraqueza muscular e câimbras (Zachmann, 1983).

O aumento da secreção de ACTH em resposta à diminuição do cortisol plasmático faz com que ocorra aumento da secreção dos esteróides sexuais pelo córtex da supra-renal. Portanto, como na deficiência de 21-hidroxilase, os recém-nascidos do sexo feminino com deficiência da 11-hidroxilase podem apresentar a genitália externa com variados graus de virilização, de acordo com a classificação de Prader. O desenvolvimento da genitália interna é normal. Os recém-nascidos do sexo masculino geralmente não apresentam alteração da genitália externa.

As mutações são, na sua maioria, por substituições e um pequeno número por deleções e inserções. Já foram descritas mutações “missense”, “nonsense” e “frameshift”. O códon 448 consiste em um “hot spot” para mutações do *CYP11B1*. As mutações que promovem uma atividade enzimática reduzida geralmente levam a quadros clínicos mais graves. No entanto, assim como ocorre na deficiência da 21-hidroxilase, pode acontecer de um mesmo genótipo causar manifestações fenotípicas diferentes (Rosler, 1984; Geley, 1996).

1.2. Relatos dos casos

A produção excessiva dos andrógenos pelas supra-renais pode promover o crescimento da próstata pela ação da dihidrotestosterona (DHT), metabólito da testosterona (T). Schuhmann, em 1969, relatou a presença de uma próstata em uma lactente portadora de HCSR. Esta paciente chegou ao hospital aos 10 dias de vida com quadro de desidratação, hiponatremia e hiperpotassemia. Ao exame da genitália

observou-se um falo com uma fenda que incluía o canal urogenital em sua base e gônadas não palpáveis. Realizou-se tratamento com corticóide endovenoso, mas a paciente foi a óbito aos três meses de vida. O anátomo patológico revelou glândulas adrenais aumentadas (20g) e presença de um tecido prostático do tamanho de uma próstata de um menino de três meses, acima da junção do canal uterovaginal com a uretra.

Kiviat et al. em 1977, do Departamento de Urologia da Universidade de Washington descreveram o caso de um paciente de 17 anos, com cariótipo 46,XX, portador de HCSR por deficiência de 21-hidroxilase, em quem se evidenciou uma próstata normal ao exame retal, confirmada pelo estudo histoquímico do tecido prostático.

No ano de 1987, Hochberg et al. do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Israel documentaram dois pacientes 46,XX com deficiência de 11-hidroxilase, os quais apresentavam sexo social masculino. Destes pacientes foram analisados os fluidos ejaculatórios, que se mostraram semelhantes ao fluido prostático.

Nesse mesmo ano, Heyns et al. descreveram o caso de uma paciente pseudohermafrodita feminina de 60 anos, que foi criada no sexo feminino e, nesta idade, começou a apresentar retenção urinária e massa em hipocôndrio. Ao exame físico ela apresentava baixa estatura, voz grave, bigode e costeletas; no abdome palpava-se massa em hipocôndrio do tamanho de um útero gravídico de 16 semanas. Ao exame da genitália externa havia um falo de 6cm, cordão, fusão labioescrotal sem gônadas palpáveis e seio urogenital. A 17-hidroxiprogesterona estava elevada 10 vezes o normal e o cariótipo era 46,XX. Foi realizada histerectomia que evidenciou

um útero com vários leiomiomas e uma uretrocistoscopia revelou próstata com hiperplasia nodular.

Na década seguinte, em 1996, Winters et al. da Universidade de Kentucky relataram a presença de adenocarcinoma de próstata em uma paciente com hiperplasia congênita de supra-renais por deficiência de 21-hidroxilase. A paciente em questão foi criada no sexo feminino até a idade de 32 anos, época em que foi submetida a uma cirurgia para correção genitália ambígua. O exame físico apresentava clitoromegalia, pregas lábio-escrotais com aspecto enrugado e um seio urogenital que se abria na base do falo. À exploração cirúrgica, identificaram-se útero e ovários atróficos. A paciente, nesta ocasião, adotou o sexo masculino e, subsequente, casou-se. Aos 62 anos de idade, procurou um urologista queixando-se de alterações urinárias e, num exame retal, foi detectada massa que se confirmou tratar-se de um carcinoma de próstata. Não havia metástases e a paciente foi irradiada, com melhora dos sintomas. Após seis meses, retornou com dores ósseas cuja causa eram metástases para coluna e ossos da bacia. Só nessa ocasião chegou-se ao diagnóstico de hiperplasia congênita das supra-renais e iniciou-se o tratamento com glicocorticóides e mineralocorticóides. Aos 68 anos de idade, novos sintomas acabaram por revelar um tumor papilar surgindo da parede uterina posterior.

Além da descrição de tecido prostático na região parauretral, houve o relato de uma paciente de 23 anos, portadora da forma não clássica de HCSR, que apresentava tecido prostático ectópico e metaplasia de células transicionais no cérvix uterino (Kim, 2004).

Klessen et al. em 2005 descreveram o caso de uma paciente de 21 anos, portadora de HCSR, que procurou o serviço de uroginologia por hipermenorréia.

Durante a investigação, uma ressonância magnética da região pélvica mostrou um tecido semelhante à próstata na região parauretral.

1.3. Embriologia da próstata

Diferentemente do que ocorre com as glândulas acessórias derivadas dos ductos de Wolff, que completam seu desenvolvimento por volta da 13ª semana de vida intra-uterina, o desenvolvimento da próstata no feto masculino começa no terceiro mês de gestação e sua origem embriológica é o seio urogenital. As camadas epiteliais do lado posterior do seio urogenital, dos dois lados do verumontanum, envolvem o mesênquima e formam a próstata. A zona interna da próstata tem origem mesodérmica e a externa, endodérmica. A porção central contém as glândulas mucosa e submucosa e os ductos ejaculatórios, bem como os restos dos ductos müllerianos que formam o utrículo prostático. A camada externa é espessa, formada por ductos longos com várias ramificações (Aumuller, 1979; Cunha, 1994; Bonkhoff, 1996).

Durante a 14ª semana de vida intra-uterina, a próstata apresenta aproximadamente 70 estruturas ductais circundadas por componentes estromais que provêm dos mesênquimas mesonéfrico e paramesonéfrico. No quarto mês de desenvolvimento fetal, a próstata está bem diferenciada, devido ao pico de andrógenos produzidos pelas células de Leydig do testículo fetal. Aos cinco meses de gestação inicia-se uma metaplasia de células escamosas que atinge o pico por volta de 36 semanas e então começa a decrescer. Esse decréscimo da metaplasia de células escamosas resulta em uma diminuição do tamanho prostático em torno dos três

meses de idade (Partin e Rodriguez, 2002).

Há uma interação recíproca entre os componentes dos tecidos epitelial e estromal. A DHT é produzida tanto no epitélio como no mesênquima, mas o epitélio parece produzi-la em maior quantidade. Porém especula-se que as células estromais possuem mais receptores androgênicos e segundo Cunha et al. (1983), durante o desenvolvimento prostático o receptor androgênico é exclusivo do mesênquima. Sugere-se que ocorra uma ação recíproca em que a DHT é produzida nas células epiteliais e é transportada através do receptor ao núcleo estromal das células mesenquimais, as quais produzem um fator indutor que leva à morfogênese das células epiteliais. Além disso, ocorre o estímulo através da DHT para a produção dos fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento queratinocítico (KGF, FGF-7), fator de crescimento insulino-símile do tipo 1 (IGF-1), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF10) e fatores transformadores de crescimento (TGF- β e TGF- α) (Raghow et al, 1999).

O epitélio prostático humano é formado por três tipos de células: secretoras, basais e neuroendócrinas. As mais comuns são as células epiteliais secretoras, que se apresentam enfileiradas em colunas e são facilmente distingüidas por sua morfologia e secreção abundante de grânulos e enzimas, como também são ricas em queratina (subtipos 8 e 19). Estas células circundam os ácinos e produzem as secreções que drenam para os ductos conectados com a uretra. Uma supressão andrógena causa uma diminuição de 90% das células secretoras, que se tornam cubóides, diminuindo cerca de 80% em volume e 60% em altura (De Klerk, 1976).

As células basais são menores que as células epiteliais secretoras e menos abundantes, estando presentes em menos de 10% das células epiteliais. Também são

ricas em queratina, com predomínio dos subtipos 4, 5 e 6. Estas células não são colunares, apresentam uma forma arredondada e o núcleo irregular. São menos diferenciadas e quase destituídas de produtos secretórios. A membrana plasmática é rica em adenosina trifosfatase (ATPase), o que sugere que estas células possam estar envolvidas em transporte ativo (Isaacs,1984).

Em 1995, Wojno e Epstein demonstraram que a identificação de células basais com anticorpos específicos anticitoqueratina melhorou o diagnóstico histológico de câncer de próstata. Há uma forte evidência que muitas neoplasias, benignas ou malignas, realmente representam doenças das células basais. Bonkhoff e Remberger em 1996, estudaram o perfil imunológico de três antígenos de proliferação (Ki-67, PCNA e MIB-1) em próstatas normais e hiperplásicas e demonstraram que as células basais têm um papel proliferativo na renovação das células epiteliais.

As células neuroendócrinas, também chamadas de APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), são encontradas nos epitélios dos ácinos e ductos por todas as partes da glândula, como também no urotélio da mucosa da uretra prostática (Abrahamsson, 1987). Estas células são responsáveis pela secreção de hormônios polipeptídicos ou aminas biogênicas como a serotonina. Em 1999, Aumuller et al demonstraram pela primeira vez que as células neuroendócrinas representavam uma linhagem celular distinta, diferente das outras células prostáticas, que derivam do seio urogenital.

Há três tipos de células neuroendócrinas, sendo que as maiores contêm serotonina e TSH enquanto as menores contêm calcitonina e somatostatina (Abrahamsson e Lilja, 1989). Acredita-se que provavelmente estas células estejam

envolvidas na regulação da atividade secretória prostática e crescimento celular.

Higgins e Gosling, em 1989, estudaram a estrutura e a inervação intrínseca da próstata humana normal e observaram nervos acetilcolina esterase associados com músculo liso tanto na parte periférica quanto central da próstata.

O receptor $\alpha 1$ -adrenérgico tem sido estudado e três subtipos foram descritos: $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ e $\alpha 1d$, sendo o receptor $\alpha 1a$ relacionado a contração. Receptores colinérgicos muscarínicos nas células epiteliais da próstata foram caracterizados por Lepor e Kuhar em 1984.

A membrana basal das células epiteliais é uma estrutura complexa, contém colágeno tipos IV e V, glicosaminoglicanas (GAGs), polissacárides complexos e glicolipídeos. Esta camada forma uma interposição com o compartimento estromal que consiste em uma matriz extracelular, substância basal e células estromais, como fibroblastos, células endoteliais linfáticas e capilares, células musculares lisas, células neuroendócrinas e axônios.

Na matriz extracelular há duas glicoproteínas envolvidas com a adesão intercelular, a laminina e a fibronectina. As lamininas promovem a adesão das células de colágeno tipo IV à membrana basal. A fibronectina é produzida pelos fibroblastos prostáticos e forma uma interface de ligação entre as células epiteliais e mesenquimais aos vários tipos de colágeno e proteoglicanos da matriz extracelular (Mawhinney, 1989).

1.4. Controle endócrino do crescimento prostático

O crescimento da próstata depende da presença de alguns hormônios e fatores de crescimento. O hormônio mais importante no desenvolvimento da próstata é a dihidrotestosterona. A concentração plasmática de DHT em um homem normal é de 56 +/- 20 ng/dL, 11 vezes menor em relação à T. Porém, a concentração de DHT na próstata é de 5ng/g, cinco vezes maior do que a concentração de T.

A testosterona tem sua origem quase que exclusivamente testicular (> 95%), sendo o restante obtido da conversão periférica da androstenediona. A concentração plasmática de T em um homem adulto entre 25 e 70 anos é de aproximadamente 611 +/- 186 ng/dL, declinando para cerca de 500 ng/dL após os 70 anos. Apenas 2% da T sérica é livre no plasma, correspondendo a aproximadamente 15 ng/dL. Apenas essa T livre é disponível para o metabolismo da DHT ou para a captação do fígado e intestinos para a formação de cetoesteróides (Partin e Rodriguez, 2002).

O efeito dos níveis normais de andrógenos adrenais na próstata em homens não castrados e ratos adultos parece não ser significativo, pois a adrenalectomia tem pouca influência no tamanho prostático (Mobbs,1973; Oesterling, 1986). Após a castração de animais, com as adrenais intactas, a próstata diminuiu 90% do total de massa celular (Kyprianou e Isaacs, 1987). Por isso, podemos concluir que em situações normais, as adrenais não influenciam significativamente no tamanho prostático.

Os estrógenos têm um efeito sinérgico aos andrógenos sobre o crescimento prostático. O mecanismo desse sinergismo ainda não é bem esclarecido, mas Trachtentenberg et al mostraram que os estrógenos aumentam os receptores

androgênicos da próstata. Em 1990, Coffey e Walsh demonstraram que estrógenos associados à DHT aumentam o metabolismo esteróide, com incremento de DHT, formação de colágeno e alteração da apoptose das células prostáticas.

Outro hormônio envolvido no crescimento prostático é a prolactina que acredita-se aumentar a captação de andrógenos pela próstata (Lloyd, 1973). Receptores de prolactina foram identificados no tecido prostático por Aragona e Friesen em 1975. A prolactina tem um efeito permissivo no crescimento da próstata lateral de ratos e isto pode estar associado ao aumento de andrógenos (Assimos, 1984).

Há evidências de que a hiperestimulação do córtex adrenal pode causar uma produção excessiva de andrógenos, o que pode promover o crescimento da próstata. Em ratos, a superestimulação das adrenais pode induzir a um crescimento limitado da próstata, mesmo na ausência de andrógenos testiculares. A administração de hormônio adrenocorticotrófico em animais castrados estimula o crescimento das glândulas sexuais acessórias (Tullner, 1963; Tisell, 1970; Walsh e Gittes, 1970).

1.4. A “Próstata feminina”

No sexo feminino as glândulas parauretrais de Skene possuem homologia com a próstata masculina. Em 1672, Regeneri de Graaf foi o primeiro a descrever esta estrutura, a qual denominou “próstata feminina”. A ilustração mostrava um conjunto glandular ao redor da uretra, com dois ductos comparáveis àqueles descritos por Skene dois séculos depois. Astruc, em 1737, em um relato sobre doenças venéreas mencionou uma “próstata” circundando a uretra e também pequenas

lacunas em ambos os lados do canal uretral (Huffman, 1948).

Embriologicamente, os ductos e as glândulas parauretrais têm origem acima do tubérculo Mülleriano e são homólogos àquela porção da próstata que se desenvolve acima da união dos ductos mesonéfricos com o seio urogenital (Huffman, 1951). Essa homologia não é só histológica, mas também na produção de enzimas. Em 1984, Tepper et al. fizeram um estudo imunohistoquímico da próstata de 19 mulheres normais, de recém-nascidas a 86 anos de idade, encontrando 83% de positividade para o PSA e 67% para a fosfatase ácida. Em 1985, Zaviacic investigou a presença de 15 enzimas (hidrolases e desidrogenases) em próstatas femininas e masculinas e constatou que havia correspondência tanto na distribuição como na atividade dessas enzimas em ambos os sexos.

Wernert et al., em 1992, estudaram a localização, morfologia e imunohistoquímica da “próstata feminina” em 33 autópsias femininas desde a 35ª semana de gestação até 86 anos de vida. Eles observaram que a localização mais freqüente desta estrutura é em torno dos dois terços caudais da uretra e principalmente nas partes dorsal e lateral. A morfologia e imunohistoquímica das glândulas de Skene correspondem intensamente àquelas da próstata masculina antes da puberdade.

1.6 Antígeno prostático específico

Os métodos que podem ser utilizados para a detecção de tecido prostático incluem o antígeno prostático específico (PSA), bem como métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética de região pélvica). O PSA é uma

glicoproteína de 33 kDa que atua como uma serina protease e possui um efeito proteolítico sobre IGFBP-3 (Black e Diamandis, 2000). O gene do PSA (*hKLK3*) é um membro da família de genes das calicreínas teciduais humanas e se encontra no cromossomo 19, entre os loci 19q13.2 e 19q13.4 (Reigman, 1992). A concentração de PSA no líquido seminal é 10^6 vezes maior do que em fluidos não prostáticos (Graves, 1995). Na década de setenta, esta glicoproteína foi muito utilizada na medicina forense em identificações de casos de estupros e outras investigações criminais (Armbruster, 1993). Porém, sua grande utilidade clínica foi estabelecida na década de oitenta, quando se mostrou que o PSA era um marcador útil na detecção e seguimento de pacientes com carcinoma prostático (Stamey, 1987). Porém, foi demonstrada a limitação do PSA como um marcador tumoral devido à sobreposição de valores entre tumores benignos e malignos (Oesterling, 1988).

Com a utilização de ensaios mais sensíveis, é possível a detecção do PSA já nos primeiros estádios do desenvolvimento puberal (Vieira, 1994). No estudo realizado por Vieira et al. com 132 meninos em estádios puberais variados (I-V), observou-se uma correlação positiva significativa entre PSA e testosterona e também entre PSA e estágio puberal. Antoniou et al. (2004), dosaram o PSA de 205 crianças (123 meninos e 82 meninas) sem distúrbios endócrinos ou urogenitais e observaram que os níveis de PSA não diferiam significativamente nos dois sexos até os 12 anos, quando passava a haver um aumento importante do PSA nos meninos.

Acreditava-se que o PSA era produzido somente na próstata, porém há relatos de expressão ectópica do PSA em baixas concentrações em tumores mamários, tecido mamário normal, leite e carcinomas de supra-renais e renais (Yu, 1995; Levescue, 1995; Sauter, 2004).

Apesar de poucas referências na literatura, o achado de tecido prostático em pacientes com hiperplasia adrenal congênita levanta a possibilidade de que mais pacientes possam apresentar tecido prostático, já que não tem sido uma preocupação a procura de tecido prostático nessas pacientes portadoras de pseudohermafroditismo feminino (ADS 46,XX).

Com base no exposto acima, consideramos importante a pesquisa de tecido prostático em pacientes portadoras de HCSR, com o intuito de prevenir complicações advindas da presença e da possibilidade de malignização desse tecido.

2. OBJETIVOS

Verificar a ocorrência de tecido prostático nas pacientes 46,XX portadoras da forma clássica de HCSR, acima de 6 anos de idade, seguidas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança.

Analisar a sensibilidade e especificidade do PSA e da dihidrotestosterona das pacientes com HCSR em relação à detecção do tecido prostático na ressonância nuclear magnética da região pélvica.

Correlacionar os níveis de PSA com os níveis de testosterona e dihidrotestosterona das pacientes portadoras de HCSR.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

De um total de 63 pacientes com HCSR em seguimento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 32 pacientes com idades entre 6 e 22 anos foram selecionadas. O período do estudo foi de janeiro de 2004 a agosto de 2006. A média de idade das pacientes era de 11,8 +/- 4,2 anos.

Trinta e uma destas pacientes apresentavam deficiência de 21-hidroxilase e uma era portadora de deficiência de 11-hidroxilase. O diagnóstico da forma clássica de HCSR foi obtido por dosagens hormonais e/ou por estudo de biologia molecular.

A idade mínima de seis anos foi escolhida pela maior possibilidade de realização da RNM de região pélvica sem anestesia. Foram excluídas as pacientes com condição clínica impeditiva de realizar exames laboratoriais e/ou de imagem, portadoras de outras doenças crônicas ou com suspeita de neoplasias.

Como há poucos estudos sobre o valor normal de PSA em crianças, bem como sobre exames de imagem da região prostática, recrutamos 10 meninas e 10 meninos sem HCSR para a dosagem de PSA e realização de RNM de região pélvica (Tabelas 2 e 3).

Os pacientes que utilizamos como grupo controle faziam acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança para investigação diagnóstica de baixa estatura ou puberdade precoce.

A tabela 1 mostra a idade e estágio puberal de Tanner das pacientes com HCSR no momento da coleta de sangue e o grau de virilização segundo Prader na primeira consulta do ambulatório.

Tabela 1 – Idade, estágio puberal de Tanner e classificação de Prader (grupo HCSR)

Paciente	Idade	Estádio puberal	Prader
1	14a4m	M5P5	III
2	13a3m	M4P4	IV
3	10a	M3P4	IV
4	15a3m	M5P5	II
5	7a8m	M1P4	III
6	12a2m	M5P5	IV
7	9a11m	M1P4	IV
8	13a6m	M5P5	III
9	10a10m	M3P4	IV
10	8a7m	G3P4	V
11	13a11m	M5P5	I
12	17a6m	M5P5	IV
13	6a11m	M1P3	V
14	6a3m	M2P2	II
15	9a2m	M1P3	III
16	14a	M5P5	GPL
17	15a1m	M2P4	III
18	6a1m	M1P2	III
19	13a7m	M3P4	IV
20	6a4m	M1P3	III
21	8a2m	M3P3	III
22	11a6m	M4P5	III
23	21a7m	M5P5	III
24	8a1m	M3P4	IV
25	20a9m	M5P5	III
26	19a11m	M5P5	GPL
27	8a11m	M1P3	IV
28	13a6m	M3P4	IV
29	9a	M1P4	III
30	15a6m	M5P5	III
31	9a7m	M2P5	IV
32	7a9m	M1P1	IV

As pacientes 16 e 26 chegaram ao serviço após a realização da genitoplastia, não tendo sido possível a classificação da genitália segundo a classificação de Prader.

O paciente 10 foi o único criado no sexo masculino.

Tabela 2 – Hipótese diagnóstica, idade e estágio puberal de Tanner das meninas do grupo controle

Paciente	Hipótese diagnóstica	Idade	Estádio puberal
1	Baixa estatura	12a4m	M1P1
2	Puberdade precoce	8a10m	M2P1
3	Baixa estatura	8a3m	M2P1
4	Puberdade precoce	8a8m	M3P3
5	Puberdade precoce	10a	M4P4
6	Puberdade precoce	7a6m	M3P1
7	Baixa estatura	12a6m	M3P3
8	Puberdade precoce	12a11m	M5P5
9	Puberdade precoce	9a1m	M3P3
10	Puberdade precoce	8a5m	M2P4

As meninas do grupo controle apresentavam uma média de idade de 9,8 +/- 1,9 anos. A maioria (sete meninas) faziam acompanhamento no ambulatório por puberdade precoce e três meninas eram investigadas por baixa estatura.

Tabela 3 - Hipótese diagnóstica, idade e estágio puberal de Tanner dos meninos do grupo controle

Paciente	Hipótese diagnóstica	Idade	Estádio puberal
1	Baixa estatura	10a	G1P1
2	Baixa estatura	13a3m	G2P2
3	Baixa estatura	9a7m	G1P1
4	Puberdade precoce	9a	G3P3
5	Baixa estatura	7a7m	G1P1
6	Baixa estatura	14a6m	G3P3
7	Puberdade precoce	9a7m	G3P3
8	Baixa estatura	7a3m	G1P1
9	Baixa estatura	6a	G1P1
10	Baixa estatura	6a8m	G1P1

A média de idade dos meninos do grupo controle era de 9,3 +/- 2,7 anos. Oito meninos faziam acompanhamento por baixa estatura e dois por puberdade precoce.

3.2 Métodos

O antígeno prostático específico (PSA) foi dosado em todas as pacientes portadoras de HCSR bem como no grupo controle, ao mesmo tempo em que foram coletados os hormônios esteróides.

Os hormônios dosados foram: 21-desoxicortisol (21DOF), 17-hidroxiprogesterona (17OHP), androstenediona (Δ 4-A), composto S, dihidrotestosterona (DHT) e testosterona (T).

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) e os responsáveis assinaram o consentimento informado.

As pacientes com HCSR ficaram uma semana sem o uso de glicocorticóide antes da coleta, pois sabe-se que o nível de PSA está correlacionado com o aumento da testosterona. Todas as pacientes foram cuidadosamente monitoradas nesse período e nenhuma apresentou sintomas de insuficiência adrenal.

O PSA foi dosado pelo método eletroquimioluminométrico ultra-sensível, com sensibilidade analítica de 0,003 ng/mL (Elecsys 2010, Roche Diagnóstica, São Paulo). A partir de uma amostra de valor médio de 4,9 ng/mL o coeficiente de variação (CV) inter-ensaio foi de 1,4% e o CV intra-ensaio de 0,9%..

A dihidrotestosterona foi dosada através do método de radioimunoensaio pós-extração e cromatografia (Vieira, 2002). O CV inter-ensaio mostrou uma variabilidade de 15,7% e o CV intra-ensaio de 8,2%, para uma amostra de valor médio de 27 ng/dL. Para uma amostra de valor médio de 61ng/dL, o CV inter-ensaio foi de 15,1% e o CV intra-ensaio foi de 8%.

As dosagens de 21-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona e 11-desoxicortisol foram realizadas pelo método de cromatografia líquida e espectometria de massas em tandem.

O CV inter-ensaio do 21-desoxicortisol foi de 12% o CV intra-ensaio foi de 6,6%, para uma amostra de valor médio de 138 ng/dL. Para uma amostra de valor médio de 419 ng/dL, o CV inter-ensaio teve uma variabilidade de 7,4% e o CV intra-ensaio de 6,9%.

A 17-hidroxiprogesterona teve CV inter-ensaio, para uma amostra de valor

médio de 120 ng/dL, de 4,1% e coeficiente intra-ensaio de 3,9%. Para uma amostra de valor médio de 737 ng/dL, o CV inter-ensaio foi de 5,9% e o CV intra-ensaio de 3,2%.

O CV inter-ensaio para o composto S foi de 4,2% e o CV intra-ensaio de 3% para uma amostra de valor médio 54 ng/dL. Para uma amostra de média de 386 ng/dL o CV inter-ensaio foi de 3,5% e o CV intra-ensaio de 3,1%.

A androstenediona foi dosada pelo método de radioimunoensaio pós extração com éter (Vieira, 1981). O CV inter-ensaio foi de 8,8% e o CV intra-ensaio foi de 5,9%, para uma amostra de valor médio de 94 ng/dL. Para uma amostra de média de 219 ng/dL o CV inter-ensaio foi de 7% e o CV intra-ensaio foi de 6,8%.

A testosterona foi dosada pelo método imunofluorimétrico Auto DELFIA (Wallac, Inc., Turku, Finland). Para uma amostra de valor médio de 380 ng/dL, o CV inter-ensaio teve uma variabilidade de 11,6% e o CV intra-ensaio de 2,2%. Em uma amostra de valor médio de 780 ng/dL, o CV inter-ensaio teve uma variação de 12,1% e o CV intra-ensaio de 2,6%.

Utilizamos como padrão-ouro as RNMs da região pélvica que foram realizadas no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas, por um aparelho de 1,5 Tesla, da GE. As imagens foram analisadas por dois radiologistas em momentos diferentes e eles eram cegos em relação as pacientes com HCSR e os pacientes do grupo controle. O limite de detecção das imagens foi de 5 mm.

As RNMs de região pélvica dos pacientes do grupo controle foram feitas ao mesmo momento em que eram realizadas as RNMs de hipófise para a investigação da doença de base e não foi necessário o uso de contraste.

3.3 Análise estatística

Foram avaliadas a sensibilidade e especificidade do PSA e da DHT em relação à detecção do tecido prostático nas pacientes portadoras da forma clássica de HCSR.

Para analisar a capacidade de discriminação do PSA e da DHT foi utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve).

Os dados foram analisados pelo programa SPSS, versão 12.0 para Windows.

Os três grupos (meninas com HCSR, meninos normais e meninas normais) foram comparados em relação aos valores hormonais pelo teste de Kruskal-Wallis (ANOVA não paramétrica).

Quando houve diferença entre os três grupos, foi realizado o teste de comparações múltiplas de Dunn entre os grupos: meninas com HCSR e meninas normais, meninas com HCSR e meninos normais e meninas normais e meninos normais.

4. RESULTADOS

4.1 Grupo HCSR

Tabela 4 – Valores de 17OHP, 21 DOF, composto S, Δ 4-A, T, DHT e PSA nas pacientes portadoras de HCSR

Pacientes	17OHP ng/dL	21 DOF ng/dL	Composto S ng/dL	Δ 4-A ng/dL	T ng/dL	DHT ng/dL	PSA ng/mL
1	10058	609	21,7	290	57,4	25,4	<0,003
2	8896	699	13,5	490	158	28,7	0,029
3	15944	2438	12	640	190	35	0,025
4	13864	1999	15,6	290	71,6	18,5	0,055
5	16504	3389	8,6	480	194	25,0	0,080
6	16546	1064	28,9	780	242	28,1	0,40
7	11754	1152	26	620	110	34,3	0,17
8	11996	2472	8,8	300	102	26,7	<0,003
9	24882	4190	23,1	740	237	36,4	0,11
10	19540	3393	18	1300	403	52	0,21
11	16172	2147	91,6	820	180	26,9	0,092
12	245	<30	13960	450	67,5	27,3	0,038
13	17386	3301	18,6	340	76,4	15,9	0,011
14	25092	2486	115	310	89,4	25,9	<0,003
15	16532	947	36,5	430	178	29,9	0,019
16	18550	1121	9,1	340	141	19,4	0,029
17	18688	3142	27	300	121	28,3	0,27
18	2254	226	5,8	45	<9	3,5	<0,003
19	23268	2046	41	1800	625	37,7	0,28
20	22684	1430	44,8	430	128	36,9	0,016
21	18292	551	27,8	450	257	22,8	0,006
22	11290	1326	30,3	960	230	39,1	0,17
23	26378	3132	32,7	840	277	34,6	<0,003
24	21212	1542	13,6	330	114	29,8	<0,003
25	16356	2143	60,6	420	149	22,4	0,037
26	10092	1666	10,7	210	47,4	13,1	0,005
27	17066	2483	26,6	420	61,7	20,6	<0,003
28	23256	1088	46,3	1400	566	42,4	0,020
29	14640	2873	12,7	580	303	65,2	0,022
30	16640	1898	17,6	250	155	23,7	<0,003

31	16326	1233	27,4	680	215	28,8	1,3
32	5166	674	8,4	82	<9	7,0	<0,003

As pacientes 6, 9, 10, 19 e 31 apresentaram tecido prostático na RNM de região pélvica, o que correspondeu a 15,6%.

Figura 1 – Tecido prostático em paciente com HCSR

4.2 Grupo de meninas controle

Tabela 5 – Valores de 17OHP, 21 DOF, composto S, Δ 4-A, T, DHT e PSA nas meninas do grupo controle.

Pacientes	17OHP ng/dL	21DOF ng/dL	CompostoS ng/dL	Δ 4-A ng/dL	T ng/dL	DHT ng/dL	PSA ng/mL
1	96	<30	185,5	51	<9	3,4	<0,003
2	70	<30	46,8	43	<9	5,7	<0,003
3	33	<30	17,6	22	<9	3,7	<0,003
4	25	<30	14,3	85	26,7	5,9	<0,003
5	85	<30	65,8	57	10,6	5,4	<0,003
6	<20	<30	18,1	35	<9	5,7	<0,003
7	24	<30	31,1	71	22,5	7,4	<0,003

8	21	<30	10,9	160	47,6	29,2	<0,003
9	<20	<30	14,8	39	<9	7,7	<0,003
10	45	<30	15,1	79	24,5	18,2	<0,003

Todas as meninas do grupo controle apresentaram níveis de PSA indetectáveis e os estádios puberais variaram de M1P1 a M5P5.

4.3 Grupo de meninos controle

Tabela 6 – Valores de 17OHP, 21-DOF, composto S, Δ 4-A, T, DHT e PSA nos meninos do grupo controle

Pacientes	17OHP ng/dL	21DOF ng/dL	CompostoS ng/dL	Δ 4-A ng/dL	T ng/dL	DHT ng/dL	PSA ng/mL
1	34	<30	46,1	54	<9	8,9	<0,003
2	<20	<30	12,1	39	21,3	11	<0,003
3	58	<30	113,4	34	<9	5,3	<0,003
4	58	<30	34,9	98	220	41,1	0,054
5	28	<30	49,7	<18	9,74	3,0	<0,003
6	48	<30	20,8	62	319	35,4	0,27
7	52	<30	46,9	76	37,5	13,0	0,035
8	<20	<30	12,8	<18	<9	3,1	<0,003
9	115	<30	215,2	<18	<9	3,3	<0,003
10	22	<30	40,8	<18	<9	4,8	<0,003

Os pacientes 4, 6 e 7 apresentavam estágio puberal G3P3, por isso o PSA foi detectável. Os outros pacientes estavam no estágio G1P1 de Tanner.

4.4 Comparações entre os três grupos

Gráfico 1 – Dispersão dos valores de 17-hidroxiprogesterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais

A mediana da 17OHP nas pacientes com HCSR foi de 16518 ng/dL, 29 ng/dL para o grupo das meninas normais e 41 ng/dL para o grupo dos meninos normais.

Tabela 7 – Comparações estatísticas dos valores de 17OHP entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	36,25	<0,0001	-
HCSR x FN	-	-	<0,001
HCSR x MN	-	-	<0,001
FN x MN	-	-	>0,05

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação à 17OHP, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,0001$), entre o grupo das meninas com HCSR e meninas normais ($p < 0,001$) e entre as meninas com HCSR e meninos normais ($p < 0,001$). Porém não houve diferença estatística entre as meninas normais e os meninos normais ($p > 0,05$).

Gráfico 2 – Dispersão dos valores de 21-desoxicortisol nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais

A mediana do 21-desoxicortisol nas pacientes com HCSR foi de 1782 ng/dL. Nos grupos das meninas e meninos normais este composto foi < 30 ng/dL.

Não foi realizada a comparação estatística dos valores do 21-desoxicortisol devido aos valores encontrados nos pacientes do grupo controle.

Gráfico 3 – Dispersão dos valores de androstenediona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais

A mediana da androstenediona nas pacientes com HCSR foi de 440 ng/dL, 79 ng/dL no grupo das meninas normais e 36,5 ng/dL no grupo dos meninos normais.

Tabela 8 – Comparações estatísticas dos valores de $\Delta 4$ -A entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	33,75	<0,0001	-
HCSR x FN	-	-	<0,001
HCSR x MN	-	-	<0,001
FN x MN	-	-	>0,05

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação à $\Delta 4$ -A, houve diferença estatisticamente significante entre os três grupos ($p < 0,0001$), entre o grupo das meninas com HCSR e meninas normais ($p <$

0,001) e entre as meninas com HCSR e meninos normais ($p < 0,001$). Porém não houve diferença estatística entre as meninas normais e os meninos normais ($p > 0,05$).

Tabela 9 – Comparações estatísticas dos valores de composto S entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	3,25	0,1966	-
HCSR x FN	-	-	$>0,05$
HCSR x MN	-	-	$>0,05$
FN x MN	-	-	$>0,05$

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação ao composto S, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p = 0,1966$), nem entre os pares ($p > 0,05$). Mesmo quando retiramos o maior valor de composto S apresentado pela única paciente portadora de deficiência de 11-hidroxilase, não houve diferença estatística entre os grupos.

Gráfico 4 – Dispersão dos valores de testosterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais

A mediana da testosterona nas pacientes com HCSR foi de 152 ng/dL, 9,3 nas meninas do grupo controle e 8,85 ng/dL nos meninos do grupo controle.

Tabela 10 – Comparações estatísticas dos valores de T entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	23,04	<0,0001	-
HCSR x FN	-	-	<0,001
HCSR x MN	-	-	<0,01
FN x MN	-	-	>0,05

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação à T, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,0001$), entre o grupo das meninas com HCSR e meninas normais ($p < 0,001$) e entre as meninas com HCSR e meninos normais ($p < 0,01$). Porém não houve diferença estatística entre as meninas normais e os meninos normais ($p > 0,05$).

Gráfico 5 – Dispersão dos valores de dihidrotestosterona nas pacientes portadoras de HCSR, nas meninas normais e meninos normais

A mediana da DHT nas pacientes com HCSR foi de 27,7 ng/dL, 5,8 ng/dL nas meninas normais e 7,1 ng/dL nos meninos normais.

Tabela 11 – Comparações estatísticas dos valores de DHT entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	18,04	<0,0001	-
HCSR x FN	-	-	<0,01
HCSR x MN	-	-	<0,01
FN x MN	-	-	>0,05

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação a DHT, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,0001$), entre o grupo das meninas com HCSR e meninas normais ($p < 0,01$) e entre as meninas com HCSR e meninos normais ($p < 0,01$). Porém não houve diferença estatística entre as meninas normais e os meninos normais ($p > 0,05$).

4.5 Sensibilidade e especificidade da DHT

Tabela 12 – Valores de Sensibilidade e Especificidade da DHT nas pacientes com HCSR

DHT ng/dL	Sensibilidade	Especificidade
26,80	1,00	0,48
27,10	1,00	0,44
27,70	1,00	0,40
28,20	0,80	0,40
28,50	0,80	0,37
28,75	0,80	0,33
29,30	0,60	0,33
29,85	0,60	0,29

Figura 2 – Curva ROC da DHT

Tomando-se como ponto de corte a concentração de DHT de 27,7 ng/dL obtivemos uma sensibilidade de 100% e especificidade de 60%.

4.6 Valores de PSA

Gráfico 6 – Valores de PSA nas pacientes portadoras de HCSR

A mediana do PSA nas pacientes portadoras de HCSR foi de 0,0235 ng/mL.

Tabela 13 – Comparações estatísticas dos valores de PSA entre os grupos de meninas com HCSR, meninas normais e meninos normais

	Kruskal-Wallis	p (Kruskal- Wallis)	p (Teste de Dunn)
HCSR x FN x MN	14,18	<0,0008	-
HCSR x FN	-	-	<0,001
HCSR x MN	-	-	>0,05
FN x MN	-	-	>0,05

HCSR – meninas portadoras de HCSR

FN – meninas normais

MN – meninos normais

Em relação ao PSA, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,0008$) e entre o grupo das meninas com HCSR e meninas normais ($p < 0,001$). Porém não houve diferença entre as meninas com HCSR e meninos normais ($p > 0,05$) e entre as meninas normais e os meninos normais ($p > 0,05$).

Tabela 14 - Valores de Sensibilidade e Especificidade do PSA nas pacientes com HCSR

PSA ng/mL	Sensibilidade	Especificidade
0,04	1,00	0,22
0,06	1,00	0,18
0,08	1,00	0,14
0,10	1,00	0,11
0,14	0,80	0,11
0,19	0,80	0,11
0,24	0,60	0,03
0,27	0,60	0,00

Figura 3 – Curva ROC do PSA

Tomando-se como ponto de corte uma concentração de PSA de 0,1 ng/mL, obtivemos uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 88,9%.

4.7 Correlação entre T e PSA

Gráfico 7 – Correlação entre T e PSA das pacientes portadoras de HCSR

O coeficiente de correlação de Spearman mostrou que existe uma correlação positiva entre o PSA e a T ($r = 0,50$, $p < 0,05$) e a capacidade explicativa (r^2) foi de 0,045.

4.8 Correlação entre DHT e PSA

Gráfico 8 – Correlação entre DHT e PSA das pacientes portadoras de HCSR

O coeficiente de Spearman mostrou que existe uma correlação positiva entre o PSA e a DHT ($r = 0,42$, $p < 0,05$) e a capacidade explicativa (r^2) foi de 0,015.

5. DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da casuística

O achado de tecido prostático em cinco pacientes das trinta e duas portadoras de HCSR provavelmente deve-se ao excesso de DHT, que promove a proliferação das glândulas parauretrais de Skene, homólogas à próstata masculina. Em situações normais, sem o estímulo androgênico, não ocorre o crescimento das glândulas de Skene durante a vida (Wernert, 1992). Nos casos das pacientes 46,XX portadoras de HCSR que apresentaram tecido prostático, geralmente o aumento de DHT ocorreu de maneira precoce e persistente, a maioria das pacientes tinha má aderência ao tratamento e outros, como o paciente 10, ficaram anos sem tratamento.

A falta de tratamento também foi observada em alguns relatos de casos de pacientes 46,XX portadoras de HCSR que apresentaram tecido prostático. Kiviat et al., em 1977, descreveram um estudante de 17 anos que procurou o ambulatório de urologia por criptorquidia, quando foi feito o cariótipo (46,XX) e diagnosticada HCSR. A uretrocistoscopia revelou verumontanum em região de uretra prostática e o exame histológico mostrou glândulas e estroma prostático normais.

Outro caso surpreendente em relação à demora do diagnóstico e, portanto, ausência de tratamento foi relatado por Heyns et al., em 1987, que descreveu uma paciente de 60 anos que apresentava retenção urinária e massa abdominal. Durante a investigação foi constatado que ela era portadora de HCSR (forma virilizante simples) e apresentava hiperplasia benigna prostática e leiomiomas uterinos.

No caso descrito por Winters et al. (1996), a paciente 46,XX que apresentou adenocarcinoma de próstata, apesar de ter sido submetida a correção da genitália ambígua aos 32 anos, quando adotou o sexo social masculino, teve o diagnóstico de

HCSR somente aos 62 anos, na época dos sintomas prostáticos.

As idades das nossas pacientes portadoras de HCSR que apresentaram tecido prostático variaram de 8 a 13 anos (média de 10,9 +/- 1,9 anos) e as idades ósseas (IO) na época da coleta variaram de 12 a 16 anos (média de 14,4 +/- 1,5 anos). Excetuando-se a paciente 19, as outras pacientes apresentaram idades ósseas com avanço de mais de 2 anos em relação à idade cronológica (IC), evidenciando um pior controle da doença.

Observamos que o descontrole da doença nas pacientes portadoras de HCSR ocorreu na maioria dos casos em que foi detectado o tecido prostático; o que não sabemos é o tempo necessário de estímulo androgênico para que ocorra o desenvolvimento deste tecido, já que em alguns casos houve um bom controle da doença por vários anos, mas mesmo assim houve o desenvolvimento do tecido parauretral após algum período de descontrole da doença.

Quando comparamos a média das relações IO/IC das pacientes portadoras de HCSR que apresentaram tecido prostático com a média das relações IO/IC das pacientes com HCSR sem tecido prostático não houve diferença estatística. Portanto deve haver outros fatores além do excesso de andrógenos para que ocorra o desenvolvimento do tecido prostático, pois como foi constatado, a maioria das pacientes portadoras de HCSR que fazem acompanhamento no ambulatório, tanto as que apresentaram tecido prostático ou não, tinham um mau controle da doença principalmente devido à má aderência ao tratamento (ANEXO).

Tabela 15 – IC, IO, relação IO/IC e classificação de Prader nas pacientes com HCSR e tecido prostático

Pacientes com HCSR e tecido prostático	IC	IO	IO/IC	Prader
6	12a9m	15a	1,17	IV
9	10a9m	14a	1,30	IV
10	7a6m	16a	2,13	V
19	13a1m	15a	1,14	IV
31	9a6m	12a	1,26	IV

A classificação de Prader das pacientes estudadas variou de IV a V, concordando com os relatos de casos que foram descritos na literatura, onde pacientes portadoras de HCSR com tecido prostático apresentavam classificação de Prader de III a V (Kiviat, 1977; Winters, 1996). Estes dados corroboram com a teoria de que o excesso de andrógenos num período precoce da gestação seria um dos fatores predisponentes para o aparecimento do tecido prostático nas pacientes portadoras de HCSR e provavelmente há variações individuais na sensibilidade das glândulas de Skene aos andrógenos.

5.2 Valores de PSA em mulheres

Acreditava-se que o PSA fosse indetectável em mulheres (Seamonds, 1988; Ambruster, 1993). Em um estudo imunohistoquímico realizado em 19 pacientes do sexo feminino, de recém-nascidas a 86 anos de idade, houve positividade ao PSA nas glândulas parauretrais de Skene em 83% delas (Tepper, 1984).

Em 1987, Rock et al. dosaram PSA em 91 mulheres e 178 homens saudáveis pelo método imunoradiométrico monoclonal (sensibilidade analítica de 0,10 ng/mL). A concentração do PSA nos homens variou de 0 a 2,8 ng/mL e foi menor do que 0,2 ng/mL nas 91 mulheres. Em duas a concentração foi maior do que 0,11 ng/mL. Os dois resultados obtidos acima da concentração mínima foram considerados artefato do método.

Vihko et al., em 1990, usaram um método imunofluorimétrico (concentração mínima de 0,12 ng/mL) para dosar o PSA em mulheres e homens saudáveis e com câncer. Em 60 das 63 mulheres saudáveis estudadas a concentração do PSA foi menor que 0,2 ng/mL. Em três mulheres saudáveis a concentração variou de 0,73 a 1,04 ng/mL. Nos 72 homens saudáveis a concentração do PSA variou de 0,2 a 2,88 ng/mL. O PSA de 15 mulheres com câncer de mama e ovário foi dosado e todas apresentaram concentração menor que 0,2 ng/mL.

Com o intuito de validar um método imunofluorimétrico de dosagem de PSA, Ambruster et al. (1993) testaram 120 mulheres normais. Elas foram divididas em grupos de 40 e separadas por raça. Nas mulheres negras e brancas o PSA variou de 0 a 0,36 ng/mL e nas hispânicas de 0 a 2,2 ng/mL, o que sugere uma possível variação étnica.

A maior amostra de dosagem de PSA em mulheres foi feita por Diamandis et al, em 1995. Foram estudadas duas populações femininas distintas, 387 mulheres hospitalizadas e 674 saudáveis, com idades variando entre 17 e 96 anos. O método utilizado foi o imunofluorimétrico ultra-sensível e a detecção mínima era de 0,01 ng/mL. As duas populações tiveram uma distribuição similar, 82 a 83% tiveram o PSA indetectável, em aproximadamente 15% os níveis variaram de 0,01 a 0,049

ng/mL e apenas 2,5% tiveram concentração de PSA acima de 0,05 ng/mL, incluindo 1,5% com PSA de 0,10 a 1,05 ng/mL. Os maiores níveis de PSA (acima de 0,10 ng/mL) foram associados a idade maior que 50 anos. Acredita-se que após a menopausa ocorra uma maior produção de PSA, devido à diminuição da razão estrógeno/andrógeno.

Uma dosagem elevada de PSA no sexo feminino também foi relatada por Dodson et al. (1993). Era uma paciente de 70 anos, sem distúrbios endócrinos, que apresentava uma lesão periuretral e a biópsia revelou tratar-se de um adenocarcinoma de glândulas de Skene. As células tumorais mostraram-se intensamente positivas para o PSA e a dosagem do PSA sérico era 5,9 ng/mL.

Além dos estudos dos métodos de dosagem de PSA e câncer das glândulas de Skene, o PSA passou a ser dosado em mulheres em outros casos de câncer, principalmente o de mama.

Um estudo que envolveu a análise do conteúdo de PSA em 953 tumores de mama revelou que a presença desta glicoproteína estava associada ao menor tamanho tumoral e a uma redução de 30 a 40% no risco de recaída ou morte. Segundo o autor, o prognóstico favorável do PSA em relação ao tumor de mama poderia estar relacionado com a existência do efeito androgênico que contrabalança com o impacto dos estrógenos (Yu, 1998).

Dosagem de PSA em fluido aspirado de mamilo de 160 mulheres com câncer de mama entre 30 e 79 anos (média 53,6) foi realizada por Sauter et al. (2004). Os níveis de PSA eram menores nos estágios mais avançados da doença ($p = 0,016$), nos tumores maiores ($p = 0,031$) e na presença de gânglios ($p = 0,041$). Na opinião dos autores não está claro por que o PSA diminui com a progressão da doença.

5.3 Valores de PSA em crianças

O primeiro trabalho que envolveu a dosagem de PSA sérico em crianças foi realizado por Vieira et al., em 1994. Foram recrutados 132 meninos normais de 8 a 25 anos, separados por estágio puberal. O método utilizado foi o imunofluorimétrico ultra-sensível (sensibilidade analítica de 0,005 ng/mL) e a mediana dos valores de PSA para o estágio puberal I foi de 0,005 ng/mL, 0,006 ng/mL para o estágio II, 0,074 ng/mL para o estágio III, 0,368 ng/mL para o estágio IV e 0,363 para o estágio V. Houve uma correlação positiva significativa entre PSA sérico e testosterona ($r = 0,70$, $p < 0,01$), PSA e LH ($r = 0,64$, $p < 0,01$), PSA e idade ($r = 0,63$, $p < 0,01$) e PSA e volume testicular ($r = 0,80$, $p < 0,01$).

Em 1996, Randell et al. dosaram o PSA de 374 crianças e adolescentes (196 meninos e 178 meninas), de recém-nascidos a 18 anos. Utilizou-se o método eletroquimioluminométrico, com uma sensibilidade analítica de 0,003 ng/mL. A concentração de PSA no cordão umbilical foi significativamente maior nos meninos (0 a 0,044 ng/mL) do que nas meninas (0 a 0,016), $p < 0,001$. Em recém-nascidos (meninos e meninas) com menos de 48 horas de vida, a concentração de PSA foi semelhante entre eles e tiveram os mesmos níveis dos cordões umbilicais masculinos. A maior concentração em meninos com menos de 48 horas de vida foi de 0,24 ng/mL e nas meninas com a mesma idade foi de 0,37 ng/mL. A presença deste valor de PSA detectável nas meninas com menos de 48 horas de vida pode estar relacionado ao aumento da prolactina nas primeiras horas de vida. Outro hormônio que pode estar associado ao aumento do PSA nos recém-nascidos é a progesterona, pois já foi observado o aumento da produção do PSA através do

estímulo com progestágenos *in vitro*. A mediana do PSA diminuiu a níveis indetectáveis ao redor de 1 ano de idade em ambos os sexos. Houve detecção do PSA em 10% de meninas entre 1 e 10 anos e 11% dos meninos entre 1 e 10 anos. A mediana do PSA permaneceu abaixo do limite de detecção em meninos até 14 anos, mas tornou-se facilmente detectável em 90% dos meninos de 15 a 18 anos, quando ocorreu o aumento dos andrógenos no período pubertário. A maior concentração do PSA em meninas de 11 a 18 anos foi de 0,014 ng/mL em apenas duas meninas. Segundo o autor, a ausência de diferença dos níveis de PSA entre os sexos até a puberdade pode ser explicada pela produção de PSA nas meninas por tecidos não prostáticos.

Antoniou et al., em 2004, fizeram a hipótese de que os níveis de PSA poderiam ser usados no diagnóstico de doenças urogenitais em crianças. Para isto colheram PSA de 205 crianças (123 meninos e 82 meninas) com a média de idade de 59,27 meses +/- 3,78 sem distúrbios endócrinos ou urogenitais. O método utilizado foi o imunofluorimétrico de terceira geração, com detecção mínima de 0,001 ng/mL. Nos meninos a mediana do PSA foi de 0,038 +/- 0,001 ng/mL e nas meninas foi de 0,004 +/- 0,001 ng/mL. Os níveis de PSA não diferiram significativamente entre meninos e meninas até os 12 anos, após esta idade houve um aumento significativo do PSA nos meninos (variou de 0,141 a 0,143 ng/mL), 30 vezes o valor correspondente nas meninas, refletindo o desenvolvimento da próstata através do estímulo androgênico.

Os valores de PSA encontrados nas nossas pacientes portadoras de HCSR estudadas foram, na sua maioria, mais elevados do que os do grupo controle de meninas e meninos. Das 32 meninas portadoras de HCSR, apenas nove apresentaram

níveis de PSA indetectáveis. A detecção do PSA na maioria das pacientes com HCSR provavelmente deve-se à testosterona e à DHT elevadas, pois como já foi relatado anteriormente e também observado em nosso estudo, há uma correlação positiva entre PSA e testosterona ($r = 0,50$, $p < 0,05$). Porém a capacidade explicativa ($r^2 = 0,045$) indicou que a variação de uma unidade de T explica menos de 5% da variação de uma unidade do PSA, o que clinicamente não é tão significativo. O mesmo foi observado com a correlação do PSA com a DHT, onde o coeficiente de correlação de Spearman (r) foi 0,42 ($p < 0,05$) e a capacidade explicativa ainda menor ($r^2 = 0,015$).

Nas meninas portadoras de HCSR que não apresentaram tecido prostático na RNM de região pélvica a detecção do PSA pode ser explicada pela produção desta glicoproteína em outros locais como o tecido mamário, tumores de ovário, pulmão ou outros tumores, bem como pela própria produção de PSA pelas glândulas parauretrais de Skene (Ambruster, 1993; Randell, 1996).

A concordância entre os radiologistas foi de 100% em relação à detecção dos tecidos prostáticos nas pacientes portadoras de HCSR. Porém, todo exame de imagem possui algumas limitações, algumas inerentes ao próprio procedimento e outras em relação ao observador.

A capacidade de detecção de tecido prostático depende de alguns fatores, como: tamanho ($>5\text{mm}$), topografia, sinal e morfologia. Por isso, não sabemos se as três pacientes que tiveram o PSA acima de 0,1 ng/mL não possuíam realmente o tecido ou se ele não foi identificado na RNM de região pélvica pela própria limitação do método.

De acordo com os achados, acreditamos que devemos pesquisar tecido prostático nas pacientes 46,XX portadoras da forma clássica de HCSR, a fim de prevenir as possíveis complicações advindas da presença deste tecido, como a hiperplasia benigna prostática e o adenocarcinoma de próstata.

Como o PSA se mostrou um bom marcador para tecido prostático nas pacientes portadoras da forma clássica de HCSR, poderemos dosá-lo periodicamente a partir de 1 ano de idade (quando já se esperariam níveis indetectáveis de PSA) e se a concentração estiver acima de 0,1 ng/mL, seria recomendável a realização da RNM de região pélvica nestas pacientes.

6. CONCLUSÕES

A detecção de tecido prostático nas pacientes 46,XX portadoras de HCSR, acima de 6 anos de idade, em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas foi de 15,6%.

O PSA, realizado pelo método eletroquimioluminométrico, mostrou ser um valioso marcador de tecido prostático nas pacientes com HCSR, visto que em uma concentração de 0,1 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 88.9%.

A DHT não foi tão bom marcador de tecido prostático nas pacientes portadoras de HCSR, pois com o ponto de corte de 27,7 ng/dL, apresentou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 60%.

Houve uma correlação positiva entre os níveis de PSA com os níveis de T e entre os níveis de PSA e DHT.

7. ANEXO

Evolução do perfil hormonal e idades-ósseas das pacientes portadoras de HCSR que apresentaram tecido prostático

Paciente 1

Idade	IO	17OHP (ng/mL)	Δ 4-A (ng/mL)	ACTH (pg/mL)
8m	3 m	294	2,0	-
1a8m	-	<0,14	0,2	-
2a7m	1a6m	0,2	0,2	-
3a10m	-	0,2	<0,1	-
4a11m	4a2m	23	0,9	-
5a 10m	-	0,7	<0,1	<21
6a8m	-	1,0	0,2	36
7a6m	7a10m	1,6	<0,1	-
8a8m	-	3,9	0,4	25
9a7m	-	20	-	-
11a2m	13a	84	8,4	-

Paciente 2

Idade	IO	17OHP (ng/mL)	Δ 4-A (ng/mL)	ACTH (pg/mL)
9m	-	0,9	<0,2	-
1a5m	6m a 1a	5,6	0,5	-
2a6m	1a6m	0,5	0,4	2,9
3a6m	-	2,5	2,0	24
5a	3a6m	<0,1	<0,1	-
6a5m	-	21	<0,1	-
7a8m	7a10m	98	3,6	-
8a6m	11a	78	3,1	274
9a11m	13a	183	-	-
10a6m	-	162	9,0	-
11a5m	-	32	3,4	<60
12a2m	15a	156	-	276

Paciente 3

Idade	IO	17OHP (ng/mL)	Δ 4-A (ng/mL)	ACTH (pg/mL)
7a11m	16a	150	-	-
8a6m	-	150	-	-
9a4m	-	-	18	-
11a3m	19	300	26	822

Paciente 4

Idade	IO	17OHP (ng/mL)	Δ 4-A (ng/mL)	ACTH (pg/mL)
4a10m	2a8m	26	0,4	-
5a10m	5a	58	2,6	128
6a7m	8a4m	99	2,7	-
7a6m	-	2,3	0,4	-
8a7m	-	1,8	0,5	-
9a4m	10a	0,6	-	-
10a9m	11a	26	4,3	4,9
11a10m	-	84	-	2,9
12a2m	14a	20	-	3,5
13a2m	15a	90	-	7,8
15a1m	17a	169	16	152

Paciente 5

Idade	IO	17OHP (ng/mL)	Δ 4-A (ng/mL)	ACTH (pg/mL)
2a6m	5a6m	724	13	-
3a8m	11a	179	5,5	-
4a10m	-	17	4,2	-
5a8m	-	60	1,8	-
7a1m	12a	24	1,2	-
8a6m	-	-	0,5	-
8a11m	12a	11	2	-
9a6m	12a	7,8	2,7	-
10a7m	-	38	9,3	697
11a	15	88	-	1577

8. REFERÊNCIAS

Abraham G. Radioimmunoassay of steroids in biological materials. *Acta Endocrinol.* 1974;75:1-42.

Abrahamsson PA, Lilja H. Partial characterization of a thyroid-stimulating hormone-like peptide in neuroendocrine cells of the human prostate gland. *Prostate.* 1989;14:71-81.

Abrahamsson PA, Wadstrom LB, Alumets J, Falkmer S, Grimelius L. Peptide hormone-serotonine-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Pathol Res Pract.* 1987;181:675-83.

Antoniou A, Papanastasiou P, Stephanidis E, Diamandis E, Androulakakis PA. Assessment of serum prostate specific antigen in childhood. *BJU International.* 2003;93:838-40.

Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem.* 1993;39:181-95.

Assimos D, Smith C, Lee C, Grayhack JT. Action of prolactin in regressing prostate: Independent of action mediated by androgen receptors. *Prostate.* 1984;5:589-95.

Aumuller G. *Prostate gland and seminal vesicles.* Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, VII/6. Berlin: Springer-Verlag; 1979.

Bachega A, Billerbeck AE, Parente E, Lemos-Marini S, Baptista TM, Mello M, Guerra Jr G. et al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48(5):18-22.

Black M, Giai M, Ponzzone R, Sismondi P, Yu H, Diamandis E. Serum total and free prostate-specific antigen for breast câncer diagnosis in women. *Clin Cancer Res.* 2000;6:467-473.

Bongiovanni AM. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1969;280:619-20.

Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: A stem cell model. *Prostate*. 1996;28:98-106.

Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies in benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17:461-76.

Conte F, Grumbach M. Anormalidades da determinação e diferenciação sexual. In: Geenspan F, Stewler G. *Endocrinologia básica e clínica*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.361-85.

Cunha GR, Chung LWK, Shannon JM, Taguchi O, Fujii H. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of the mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Horm Res*. 1983a;39:559-98.

Damiani D. Abordagem diagnóstica e terapêutica das anomalias da diferenciação sexual. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.452-9.

DeCrecchio. Sopra un caso di apparenze virili in una donna. *Morgagni*. 1865;7:151-83.

De Klerk DP, Heston WDW, Coffey DS. Studies on the role of macromolecular synthesis in the growth of the prostate. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (eds): *Benign prostatic hyperplasia*. Proceedings of a workshop sponsored by the Kidney Disease and Urology program of the NIAMDD. Washington, DC: U.S Government Printing Office; 1976. p. 43-51.

Diamandis E, Yu H. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique.

J Urol. 1995;153:104-1008.

Dodson MK, Ciby WA. Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostatic-specific antigen. *Gynecol Oncol.* 1994;55:304-7.

Eberlein WR, Bongiovanni AM. Congenital adrenal hyperplasia with hypertension: unusual steroid pattern in blood and urine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15:1531-4.

Geley S, kapelaori K, Johrer K, Peter M, Glatzl J, Vierhapper H, Schwarz S, Helmberg A, Sippell WG, White PC, Kofler R. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2896-901.

Graves H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen: a steroid hormone-dependent phenomenon? (Letter). *Clin Chem.* 1995;41:7-9.

Heyns C, Rimington D, Kruger T, Falck V. Benign prostatic hyperplasia and uterine leiomyomas in a female pseudohermaphrodite: a case report. *J Urol.* 1987;137:1245-7.

Higgins JRA, Gosling JA. Studies of the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate. *Prostate.* 1989;2(Suppl):5-16.

Hochberg Z, Benderly A, Kahana L. Requirement of mineralocorticoid in congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63:36-40.

Hochberg Z, Diamond E, Lischinsky S, Zinder O. Prostatic ejaculate in assigned males with 46XX congenital adrenal hyperplasia. *Arch Androl.* 1987;19:187-9.

Holcombe JH, Keenan BS, Nichols BL. Neonatal salt loss in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1980; 65:777-781.

Huffman JW. The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the adult human female. *Am J Obstet Gynecol*. 1948;44:86-100.

Huffman JW. Clinical significance of the paraurethral glands. *Arch Surg*. 1951; 62:615-26.

Isaacs WB. *Structural and functional components in normal and hyperplastic prostate*. [Doctoral thesis]. Baltimore, Md: Department of Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine; 1984.

Kim K, Park K, Kim J, Cho K, Ro J. Transitional cell metaplasia and ectopic prostatic tissue in the uterine cervix and vagina in a patient with adrenogenital syndrome: report of a case suggesting a possible role of androgen in the histogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23(2):182-187.

Kiviat M, Leonard J. True prostatic tissue in 46 XX female with adrenogenital syndrome. *Urology*. 1978;12:75-8.

Klessen C, Asbach P, Hein D, Beyersdorff B, Hamm B, Taupitz M. Complex genital malformation in a female with congenital adrenal hyperplasia: evaluation with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2005;46:891-4.

Kyprianou N, Isaacs JT. Significance of measurable androgen levels in the rat ventral prostate following castration. *Prostate*. 1987;10:313-24.

Lepor H, Kuhar MJ. Characterization and localization of the muscarinic cholinergic receptor in human prostatic tissue. *J Urol*. 1984;132:397-402.

Lloyd JW, Thomas JA, Mawhinney MG. A difference in the vitro accumulation and

metabolism by the rat prostate gland with prolactin. *Steroids*. 1973;22:473-83.

Mawhinney M. The extracellular matrix and cellular proliferation in etiology of benign prostatic hyperplasia. In: Ackermann R, Schroeder FA. *Prostatic hyperplasia: etiology, surgical and conservative management*. Berlin; New York: de Gruyter; 1989. p.55-62.

Menezes Filho H. Hiperplasia congênita das supra-renais. In: Setian, N. *Endocrinologia pediátrica*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.379-93.

Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:241-6.

Mobbs BG, Johnson LE, Connolly JG. Influence of the adrenal gland on prostatic activity in adult rats. *J Endocrinol*. 1973;59:335-344.

Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet*. 1991;20:1-68.

New M. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cel Endocrinol*. 2003;211:75-83.

Oesterling JE, Epstein JI, Walsh PC. The inability of adrenal androgens to stimulate the adult prostate- an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J Urol*. 1986;136:103-4.

Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988;81:866-74.

Partin A, Rodriguez R. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. 2v.

Raghow WS, Shapiro E, Steiner MS. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-alpha and transforming growth factor-beta during early humanfetal prostate development. *J Urol*. 1999;162:509-13.

Randell E, Diamandis E, Ellis G. Serum prostate-specific antigen measured in children from birth to age 18 years. *Clin Chem*. 1996;42(2):420-423.

Rock R, Chan D, Bruzek D, Waldron C, Oesterling J, Walsh P. Evaluation of a Monoclonal Immunoradiometric Assay for Prostatic-Specific Antigen. *Cin Chem*. 1987;33:2257-61.

Rodriguez-Portales JA, Arteaga E, Lopez Moreno JM, Biglieri EG. Zona glomerulosa function after lifelong suppression in two siblings with the hypertensive virilizing form of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:349-54.

Rosler A, Leiberman E. Enzymatic defects of steroidogenesis: 11-beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. In: New MI, Levine LS, eds. *Adrenal diseases in childhood: pediatric adolescent endocrinology*. Basel: S Karger; 1984. p.47-71.

Sauter E, Klein G, Wagner-Mann C, Diamandis E. Prostate-specific antigen expression in nipple aspirate fluid is associated with advanced breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2004;28:27-31.

Schuhmann R. Congenital adrenogenital salt-losing syndrome with development of a prostate gland in a female infant. *Dtsch Med Wochenschr*. 1969;94:2229-31.

Seamonds B. Reference intervals for prostate-specific antigen (Letter). *Clin Chem*. 1988;34:1366-7.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317:909-918.

Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108:423-5.

Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Clin North Am*. 2001;30:15-30.

Tisell LE. Effect of cortisone on the growth of the ventral prostate, the dorsolateral prostate, the coagulating gland and the seminal vesicles in castrated adrenalectomized and in castrated non-adrenalectomized rats. *Acta Endocrinol*. 1970;64:637-55.

Trachtenberg J, Hicks LL, Walsh PC. Methods for the determination of androgen receptor concentration in human prostatic tissue. *Invest Urol*. 1981;18:349-54.

Tullner WW. Hormonal factors in the adrenal dependent growth of the rat ventral prostate. In: Vollner EP. *Biology of the prostate and related tissues* Bethesda: Md, National Cancer Institute; 1963. p.211. (NCI Monograph;12).

Vieira JG, Nishida SK, Pereira AB, Arraes RF, Verreschi IT. Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1185-7.

Vieira JG, Nakamura O, Noguti KO. Aplicação da cromatografia líquida de alta performance como método preparativo para dosagem de esteróides hormonais por

radioimunoensaio: dosagens de 17-hidroxiprogesterona e dihidrotestosterona. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46:91-6.

Vihko P, Kurkela R, Ramberg J, Pelkonen I, Vihko R. Time-resolved Immunofluorimetric Assay of Human Prostate-Specific Antigen. *Clin Chem.* 1990;36(1):92-95.

Walsh PC, Gittes RF. Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrated rat by antiandrogens. *Endocrinology.* 1970;87:624-7.

Wernet N, Albrech M, Sesterhenn I, Bonkhoff H, Seitz G, Inniger R, Remberg K. The female prostate location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol.* 1992;22:64-9.

Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1950;86:249-52.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-91.

White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:61-79.

Winters JL, Chapman PH, Powell DE, Banks ER, William RA, Wood Jr DP. Female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia complicated by adenocarcinoma of the prostate and clear cell carcinoma of the endothelium. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:660-4.

Wojno KJ, Epstein JI. The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 β E12) in the diagnosis of prostate cancer: A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:251-60.

Yu H, Diamandis E. Ultrasensitive Time-Resolved Immunofluorimetric Assay of Prostate-Specific Antigen in Serum and Preliminary Clinical Studies. *Clin Chem.* 1993;39(10):2106-2114.

Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in females and prostatectomised males. *J Urol.* 1994;153:1004-8.

Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11- β -hydroxylase deficiency: a study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:222-9.

Zavriac M. The adult human female prostate homologue and the male prostate gland: a comparative enzyme-histochemical study. *Acta Histochem.* 1985;77:19-31.