



UNIVERSIDADE FRANCISCANA – UFN
CURSO DE MEDICINA

ARIEL PARCIANELLO MELO VIEIRA

**DEFICIÊNCIA FAMILIAR DE GLICOCORTICOIDE: RELATO DE
CASO, INVESTIGAÇÃO, FISIOPATOLOGIA, TERAPÊUTICA E DIAG-
NÓSTICO DIFERENCIAL**

**FAMILY GLYCOCORTICOID DISABILITY: CASE REPORT, INVE-
STIGATION, PHYSIOPATHOLOGY, THERAPEUTICS AND DIFFE-
RENTIAL DIAGNOSTIC**

Santa Maria/RS, março de 2020

ARIEL PARCIANELLO MELO VIEIRA

**DEFICIÊNCIA FAMILIAR DE GLICOCORTICOIDE: RELATO DE
CASO, INVESTIGAÇÃO, FISIOPATOLOGIA, TERAPÊUTICA E DIAG-
NÓSTICO DIFERENCIAL**

**FAMILY GLYCOCORTICOID DISABILITY: CASE REPORT, INVE-
STIGATION, PHYSIOPATHOLOGY, THERAPEUTICS AND DIFFE-
RENTIAL DIAGNOSTIC**

Trabalho de Final de Graduação, apresentado
para obtenção do grau de médico no Curso de
Medicina da Universidade Franciscana, UFN.

Orientador: Prof. Luis Alberto F. Pereira

Santa Maria/RS, março de 2020

ARIEL PARCIANELLO MELO VIEIRA

**DEFICIÊNCIA FAMILIAR DE GLICOCORTICOIDE: RELATO DE
CASO, INVESTIGAÇÃO, FISIOPATOLOGIA, TERAPÊUTICA E DIAG-
NÓSTICO DIFERENCIAL**

Trabalho de Final de Graduação, apresentado
para obtenção do grau de médico no Curso de
Medicina da Universidade Franciscana, UFN.

Orientador: Prof. Luis Alberto F. Pereira

Santa Maria, 12 de novembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Luis Alberto F. Pereira – Mestre em Endocrinologia - (UFN) - Orienta-
dor**

**Prof. Manuel Albino Moro Torres – Especialista em Medicina da família e
comunidade - (UFN)**

Prof. Rafael Vaz Machry – Doutor em Endocrinologia e Metabologia - (UFN)

RESUMO

Deficiência familiar de glicocorticoide (DFG), também conhecida como ausência de resposta hereditária ao ACTH, é uma rara desordem autossômica recessiva, de grande prevalência em indivíduos de famílias consanguíneas, caracterizada pela deficiência isolada de glicocorticoide. Mutações nos genes codificadores do receptor de ACTH [receptor de melanocortina 2 (MC2R)] ou sua proteína acessória [proteína acessória do receptor de melanocortina 2 (MRAP)], correspondem respectivamente às classificações DFG tipo 1 e 2.

Este trabalho consiste em um relato de caso e revisão de literatura. A análise foi realizada através de um estudo retrospectivo de prontuário. A revisão de literatura foi feita através de referências atuais sobre o tema abordado, por meio da análise sistemática das referências bibliográficas das principais bases de dados da literatura médica.

Palavras-chave: Deficiência familiar de glicocorticoide. Receptor de ACTH. MC2R. MRAP

ABSTRACT

Familial glucocorticoid deficiency (DFG), also known as the absence of a hereditary response to ACTH, is a rare autosomal recessive disorder, highly prevalent in individuals from consanguineous families, characterized by isolated glucocorticoid deficiency. Mutations in the genes encoding the ACTH receptor [melanocortin 2 receptor (MC2R)] or its accessory protein [accessory protein of the melanocortin 2 receptor (MRAP)] correspond to the DFG type 1 and 2 classifications, respectively.

This work consists of a case report and literature review. The analysis was carried out through a retrospective medical record study. The literature review was carried out using current references on the topic addressed, through the systematic analysis of the bibliographic references of the main databases of the medical literature.

Keywords: Familial glucocorticoid deficiency. ACTH receiver. MC2R. MRAP

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH - Adrenocorticotropic hormone/Hormônio adrenocorticotrófico

AMPc - 3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico

DFG – Deficiência familiar de glicocorticoide

EEG - eletroencefalograma

MC2R - receptor de melanocortina 2

MRAP - proteína acessória do receptor de melanocortina 2

MSH - hormônio estimulador de melanócitos

Mutação Missense - mutação pontual na qual uma única alteração de nucleotídeo resulta em um códon que codifica um aminoácido diferente

Mutação Nonsense - é a substituição de um único par de bases que leva ao surgimento de um códon de parada onde antes havia um códon especificando um aminoácido

RE- Retículo endoplasmático

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. DESCRIÇÃO DO CASO	6
3. DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 ETIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA.....	9
3.2 SINAIS E SINTOMAS	10
3.3 INVESTIGAÇÃO	11
3.3.1 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	11
3.3.2 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL	11
3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	12
3.5 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO	12
4. CONCLUSÃO.....	13
5. REFERÊNCIAS	14

1. INTRODUÇÃO

Deficiência familiar de glicocorticoide (DFG), também conhecida como ausência de resposta hereditária ao ACTH, é uma rara desordem autossômica recessiva, de grande prevalência em indivíduos de famílias consanguíneas, caracterizada pela deficiência isolada de glicocorticoide. Esta síndrome é caracterizada pela deficiente produção de cortisol e elevada concentração de ACTH plasmático, que se manifesta clinicamente com hiperpigmentação cutânea, episódios de hipoglicemia recorrente e convulsões, tipicamente entre o período neonatal e o final da infância.

Segundo Chung et.al (2010), o primeiro caso relatado de mutação que resultou em inativação do receptor de ACTH, atualmente conhecido como receptor de melanocortina 2 (MC2R), foi descrito em 1993. Desde então várias mutações do receptor vêm sendo relatadas, sendo estas majoritariamente homozigotos ou mutações *missense* em heterozigotos compostos; DFG resultante de mutação do MC2R são conhecidas como DFG tipo 1. Já a DFG tipo 2 descreve um grupo de pacientes com mutação não no MC2R, mas sim na proteína acessória do receptor de melanocortina 2 (MRAP) que é fundamental para o deslocamento e funcionalidade do MC2R.

Este relato de caso tem por objetivo apresentar uma paciente com deficiência familiar de glicocorticoide, com episódios de convulsão desde o período neonatal até o início do pré-escolar, correlacionando os achados clínicos, investigação, terapêutica instituída e diagnóstico diferencial com dados da literatura.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

M.G, 30 anos, feminina, branca, solteira, proveniente de Santa Maria, RS. Em sua história clínica, é filha de pais consanguíneos, nasceu a termo com um peso de 3600 g e comprimento de 50 cm. Poucas horas após o parto apresentou convulsão, mas sem alteração no EEG.

Durante os primeiros meses de vida apresentava convulsões associadas à hipoglicemia e, com 1 ano de idade, apresentou desconforto respiratório e convulsões.

Aos 4 anos, foi internada com febre, pneumonia, vômito, convulsões, hipoglicemia (glicemia: 25 mg/dl) e hipotermia (35,5 °C). Neste mesmo período, no exame físico, a altura estava acima do percentil 97 e observou-se pigmentação excessiva generalizada da pele. Não foram observadas evidências clínicas de produção deficiente de lágrimas ou acalasia. Os pais revelaram que o irmão mais velho morreu aos 10 meses após um episódio de convulsão e febre. A análise bioquímica mostrou deficiência de cortisol (0,7 mg/dl) com níveis plasmáticos elevados de ACTH (940 pg/ml). Não houve resposta do cortisol ao teste de estimulação com ACTH. Os níveis plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona foram de 100 ng/dl, dentro do intervalo de referência. Com base no quadro de hipocortisolemia, foi instituído terapia com reposição de glicocorticoide. Desde o diagnóstico da DFG e instituição do tratamento aos 4 anos de idade, a paciente parece ter crescimento normal, livre de infecções ou hipoglicemia e redução da pigmentação da pele.

Posterior ao tratamento, foi realizada análise molecular desta paciente, a qual revelou uma nova mutação no exon 2 do MC2R, com uma substituição homozigótica de guanina por timina (g.1042G > T) que resulta em uma substituição de glicina por valina no códon 116 (p.Gly116Val; Fig. 1), localizado no terceiro domínio transmembranar. Seus pais e seu irmão mais novo, e saudável, eram heterozigotos para a mutação p.Gly116Val, representado no heredograma (Fig 2.).

As células Y6 que expressam MC2R do tipo selvagem mostraram um padrão de resposta à dose da geração de AMPc quando estimuladas com diferentes doses de ACTH, no entanto, o p.Gly116Val MC2R falhou em gerar AMPc (Fig. 1).

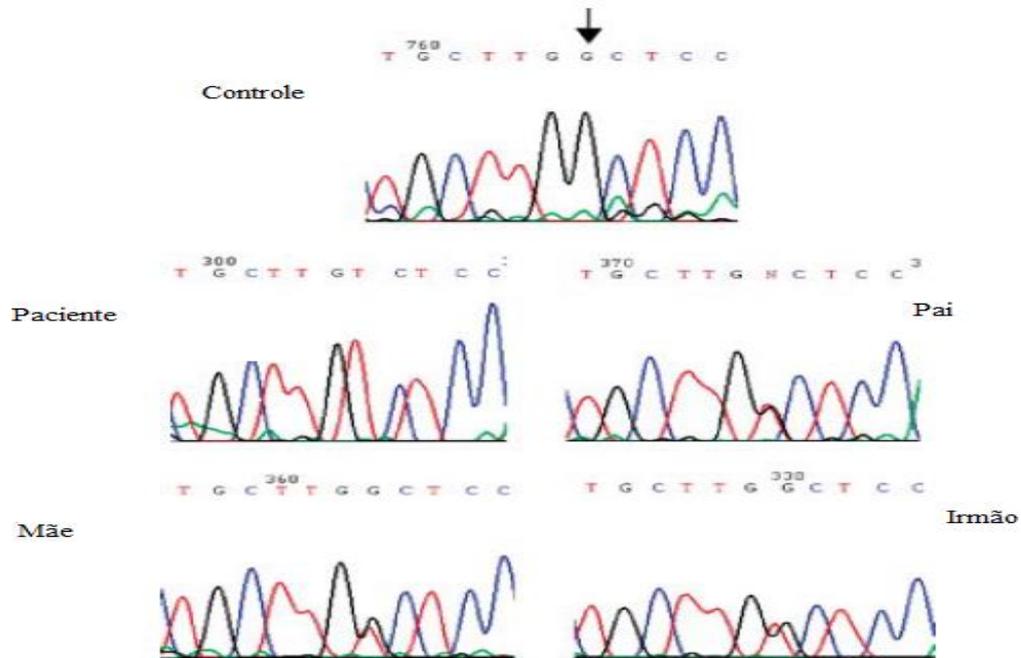


FIGURA 1 Representação do sequenciamento direto do gene MC2R mostrando a mutação missense homozigótica (g.1042G>T) no exon 2 que resulta em uma substituição de glicina por valina no códon 116 na paciente (p.Gly116Val). Seus pais e seu irmão mostraram uma mutação heterozigótica p.Gly116Val do gene MC2R.

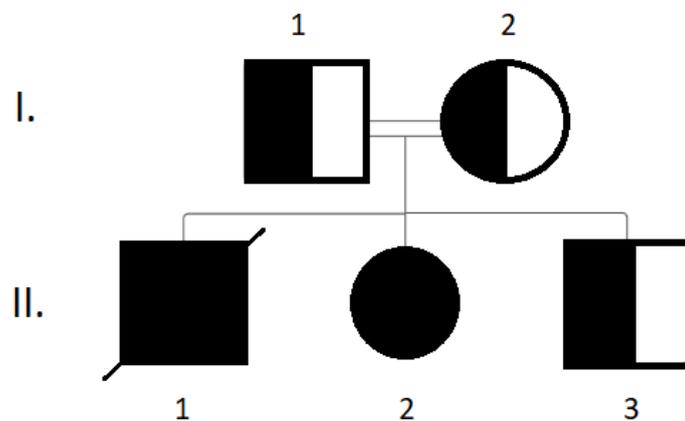


FIGURA 2 Heredograma representando, na linha I, os indivíduos 1e 2, heterozigóticos para a mutação p.Gly116Val. Na linha II, temos o indivíduo 1, falecido, e o indivíduo 2, vivo, ambos apresentando homozigose para a mutação. O indivíduo 3, na linha II apresenta heterozigose para a mutação.

Atualmente, aos 30 anos de idade, a paciente encontra-se estável com o tratamento da hidrocortisona via oral 30mg, sendo 20mg pela manhã e 10mg à noite. Ela foi orientada a triplicar a dose diária em caso de situação de estresse.

3. DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Alguns estudos utilizaram metodologia semelhante ao que se pretende fazer neste trabalho, porém com amostragem superior. Um deles analisou geneticamente dois pacientes com achados clínicos típicos de DFG, sendo um paciente homozigoto para um tipo de mutação, e o outro paciente heterozigoto composto para duas mutações. Foi observado que as diferentes mutações afetam o MC2R em diferentes graus, tornando-o totalmente inativo ou pouco responsivo a concentrações elevadas de ACTH. (FLÜCK et al., 2002)

Outro estudo similar (CHUNG et al., 2010) testou geneticamente, de 1993 até 2008, cento e sessenta e quatro pacientes com diagnóstico clínico de DFG, caracterizado por elevado ACTH plasmático, e reduzido ou indetectável cortisol na evidente ausência de deficiência de mineralocorticoide. Demais causas de insuficiência adrenal foram excluídas, restando 26 pacientes com DFG tipo 1 e 18 com DFG tipo 2. Ainda foram adicionados ao estudo 18 pacientes através de uma pesquisa no PubMed de todos os casos geneticamente identificados com DFG tipo 1 e 2 até dezembro de 2008. Foi observado nestes 61 pacientes, que 40 apresentaram-se com DFG tipo 1, e 22 com DFG tipo 2. Aqueles com DFG tipo 1 manifestaram 21 mutações homozigotas ou heterozigotas compostas diferentes no MC2R, e os demais com DFG tipo 2 apresentaram 9 mutações diferentes na MRAP. Análises *in vitro* das diferentes mutações no MC2R demonstraram que o deslocamento deste, do retículo endoplasmático (RE) para a superfície celular, apresenta graus variados de comprometimento que resultam na redução da expressão do receptor e na sinalização do ACTH. Em contraste, MRAP é necessária nos estágios iniciais de processamento do MC2R, pois na falta da MRAP o MC2R permanece retido no RE. Todas as diferentes mutações na MRAP analisadas levaram ao impedimento do deslocamento de toda cadeia proteica do MC2R.

Complementar ao estudo acima, foi realizado em 2006 uma pesquisa por artigos publicados no PubMed entre 1970 e 2006 que abordassem patologias que envolvessem o ACTH, sendo a DFG uma delas. Foi observado que apenas 40-45% dos casos de DFG envolvem defeitos genético no MC2R e MRAP, restando 55-60% sem gene defeituoso identificável, tornando

estes demais casos classificáveis como DFG tipo 3. Apesar de não haver um gene candidato identificável, encontrou-se uma ligação ao cromossomo 8 em uma minoria das famílias com DFG tipo 3, porém nem todas as famílias com DFG tipo 3 apresentam ligação com este cromossomo, sugerindo que outros genes possam estar envolvidos. (CHAN; CLARK; METHERELL, 2007)

Ainda, outro estudo avaliou a fisiopatologia da DFG, a partir de publicações retrospectivas, na qual algumas publicações demonstraram que os progenitores dos pacientes afetados pela DFG eram saudáveis e não apresentavam anormalidades adrenais, e, combinado a outras publicações que abordaram pacientes com DFG, os quais apresentavam consanguinidade familiar, permitiu inferir que a DFG resulta de uma herança autossômica recessiva. Dessa maneira, vários relatos subsequentes as publicações retrospectivas deram suporte a esta visão, demonstrando grande prevalência desta patologia em famílias consanguíneas. (CLARK & WEBER, 1998)

3.2 SINAIS E SINTOMAS

Pacientes com DFG geralmente apresentam sinais e sintomas de insuficiência adrenal, com exceção da produção de mineralocorticoide que geralmente não sofre alteração significativa.

Os sinais e sintomas observados na DFG são resultado de hipocortisolemia ou elevado nível de ACTH, dos quais nossa paciente apresentava ambos. Hipocortisolemia pode causar fraqueza, fadiga, perda de peso, anorexia progredindo para náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal ou em flanco, hipoglicemia e hipotermia. O sinal de apresentação inicial mais comum é a hiperpigmentação generalizada e profunda da pele, membranas mucosas ou ambas, que ocorre por aumento da produção de melanina em razão da estimulação dos receptores do hormônio estimulador de melanócitos (MSH) cutâneo pelo elevado nível de ACTH. (ANDREA, 2013); (KERSHNAR; ROE ; KOGUT, 1972)

As repercussões neurológicas de longo prazo podem variar desde dificuldades de aprendizagem até tetraplegia espástica, que pode refletir a gravidade e número de episódios de hipoglicemia durante a infância. (MODAN-MOSES et al., 2006)

3.3 INVESTIGAÇÃO

3.3.1 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A suspeita inicial da DFG consiste em uma história de sintomas compatíveis com deficiência de glicocorticoides, como hipoglicemia e choque. Crianças com hipoglicemia podem apresentar palidez, sudorese, palpitações, ansiedade, tremores, fome, sintomas abdominais, alterações na visão ou alterações no estado mental, como confusão, alterações de humor, letargia, convulsões, coma e morte súbita. Assim como nossa paciente, durante o período neonatal, outros recém-nascidos podem apresentar sintomas sutis de hipoglicemia; um alto índice de suspeita é necessário. Os recém-nascidos podem apresentar irritabilidade, nervosismo, dificuldade respiratória, cianose, apneia, hipotonia ou convulsões. Uma história de déficit de crescimento, má alimentação, ausência de ganho de peso, letargia e infecções recorrentes ou graves devido à deficiência de glicocorticoides sugerem DFG. Uma história familiar positiva de consanguinidade ou mortes infantis precoces inexplicáveis ou outros membros da família afetados apoiam o diagnóstico de DFG. (ANDREA, 2013); (SHIVAPRASAD, 2012)

Ainda, algumas crianças podem apresentar estatura alta para idade em razão do avanço da idade óssea. Esse achado tem como provável mecanismo o aumento de ACTH, que atua estimulando os cinco receptores de melanocortina presentes nos ossos, resultando na produção de AMPc e expressão genética. (CHUNG et al., 2010); (CHAN; CLARK; METHERELL, 2007)

3.3.2 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Um estudo compilou uma série de publicações sobre insuficiência adrenal primária de causa genética, das quais faz parte a DFG. Demonstrou-se que a análise endocrinológica inicial para o diagnóstico da DFG é realizada pela concentração plasmática reduzida de cortisol e alta

de ACTH, e resposta ausente do cortisol ao teste de estímulo com ACTH como demonstrado em nossa paciente. (ELIAS; CASTRO, 2002)

Complementar ao estudo acima, outro estudo avaliou sete crianças de três parentes com graves mutações para o MC2R que resultaram em perda de função deste. Observou-se nestes pacientes que os portadores de ‘genótipos graves’ resultaram em um leve desequilíbrio do sistema renina-angiotensina no momento do diagnóstico de DFG, o que permitiu inferir que em alguns casos de DFG um diagnóstico não pode ser feito usando apenas achados clínicos e parâmetros bioquímicos isoladamente, sendo necessário realizar uma genotipagem dos genes MC2R / MRAP para garantir um diagnóstico definitivo. (LIN et al., 2007)

3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de DFG inclui distúrbios congênitos, como hiperplasia adrenal congênita, adrenoleucodistrofia (ALD), hipoplasia adrenal, e outras síndromes de resistência ao ACTH (síndrome de Allgrove ou Triplo A) e síndrome de Kearns-Sayre; e adquiridas condições como hemorragia adrenal, trauma e infecções. (AK, KURTOGLU, & KENDIRCI, 2010) ; (CLARK & WEBER, 1998) A hiperplasia adrenal congênita é excluída através da análise hormonal; causas adquiridas de insuficiência adrenal são também excluídas pela história e achados laboratoriais. Síndrome Allgrove, ou Triplo A são desconsideradas devido à ausência de alácrima ou acalasia, analisadas através do teste de produção de lagrima de Schirmer e deglutição de bário, respectivamente. (AKIN; KURTOGLU; KENDIRCI, 2009)

3.5 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os pacientes com DFG podem ter expectativa de vida normal e capacidade de ter seus próprios filhos, se adequadamente tratados com glicocorticoide e devidamente instruídos sobre o aumento da dose de hidrocortisona durante o curso da doença e em situação de estresse, bem como a aplicação intramuscular para gestão de emergência. (JNEIBI et al., 2017) ;(CHAN; CLARK; METHERELL, 2007)

A DFG é tratada pela reposição com hidrocortisona. Uma dose oral de 10 a 12 mg /m²/dia em três doses divididas geralmente são suficientes. A supressão do nível plasmático de ACTH na DFG costuma ser muito difícil e não deve ser usado como objetivo do tratamento. (METWALLEY; FARGHALY, 2012). A reposição de mineralocorticoide não é necessária. (CLARK & WEBER, 1998)

Por fim, é importante frisar que a substituição com hidrocortisona em crianças com DFG não deve ser uma contraindicação para vacinação com vacinas vivas atenuadas. (WEISS et al., 1997)

4. CONCLUSÃO

A DFG é um distúrbio que deve ser sempre considerado, apesar do seu quadro clínico inespecífico e similar à de outras patologias, pois o diagnóstico e tratamento tardio resultam no aumento da morbimortalidade da doença.

Apesar dos estudos mundialmente realizados para melhor compreender as variações etiológicas, a DFG, independente de sua etiologia, é tratada de maneira eficiente com terapias de reposição com glicocorticoide.

Tendo em vista o exposto acima, ratifica-se a importância da hipótese clínica da DFG, para correto diagnóstico e tratamento precoce.

5. REFERÊNCIAS

ANDREA, H. Familial Glucocorticoid Deficiency. [s. l.], 25 set. 2013. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/920154-clinical>. Acesso em: 9 out. 2020.

AKIN, L.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M. Primary adrenal failure due to viral infection in an infant. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], p. 887–889, 20 nov. 2009.

AKIN, Leyla et al. Familial Glucocorticoid Deficiency Type 2: A Case Report. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, [S. l.], p. 122-125, 8 jun. 2010.

CHAN, L.F.; CLARK, A.J.L.; METHERELL, L.A. Familial Glucocorticoid Deficiency: Advances in the Molecular Understanding of ACTH Action. **Hormone Research**, [S. l.], p. 75–82, 5 dez. 2007.

CHUNG, T.-T.L.L. *et al.* Phenotypic characteristics of familial glucocorticoid deficiency (FGD) type 1 and 2. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], p. 589-594, 25 mar. 2010.

CLARK, Aj; WEBER, A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. **Endocrine reviews**, [S. l.], p. 828–843, 19 dez. 1998.

ELIAS, Lucila Leico K.; CASTRO, Margaret de. Insuficiência Adrenal Primária de Causa Genética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 478-489, ago. 2002.

FLÜCK, Christa E. *et al.* Clinical, Genetic, and Functional Characterization of Adrenocorticotropin Receptor Mutations Using a Novel Receptor Assay. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], p. 4318–4323, 1 set. 2002.

JNEIBI, Fatima Al et al. Early diagnosis in familial glucocorticoid deficiency. **Dermato-Endocrinology**, [s. l.], 6 abr. 2017. DOI 10.1080/19381980.2017.1310787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402699/>. Acesso em: 9 out. 2020.

KERSHNAR, AK.; ROE, TF.; KOGUT, MD. Adrenocorticotropic hormone unresponsiveness: report of a girl with excessive growth and review of 16 reported cases. **The Journal of pediatrics**, [S. l.], ano 1972, v. vol. 80, 4. 12 abr. 1972

LIN, L, *et al.* Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], p. 205-210, 20 nov. 2006.

METWALLEY, Kotb A; FARGHALY, Hekma S. Familial glucocorticoid deficiency presenting with generalized hyperpigmentation in an Egyptian child: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, [S. l.], 16 abr. 2012. DOI 10.1186/1752-1947-6-110. Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-6-110>. Acesso em: 9 out. 2020.

MODAN-MOSES, Dalit *et al.* Unusual Presentation of Familial Glucocorticoid Deficiency with a Novel MRAP Mutation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], p. 3713–3717, 1 out. 2006. DOI 10.1210/jc.2006-0687. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/10/3713/2656244>. Acesso em: 9 out. 2020.

SHIVAPRASAD, K. S. Familial glucocorticoid deficiency presenting with generalized hyperpigmentation in adolescence. Report of three siblings. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, [S. l.], p. S382–S384, 16 dez. 2012. DOI 10.4103/2230-8210.104101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603085/>. Acesso em: 9 out. 2020.

WEISS, M *et al.* Vaccine tolerance in steroid substituted patients with congenital adrenal hyperplasia. **Eur J Med Res**, [S. l.], p. 290–292, 28 jul. 1997.