

*Lucila Leico K. Elias
Margaret de Castro*

*Divisão de Endocrinologia,
Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto – USP,
Ribeirão Preto, SP.*

*Recebido em 27/07/2002
Aceito em 31/07/2002*

RESUMO

A insuficiência adrenal primária pode resultar em uma situação de risco de vida, quando não tratada ou quando o paciente é submetido a situações de estresse. Desta maneira, o reconhecimento, diagnóstico e tratamento correto e precoce da insuficiência adrenal é de fundamental importância na prática clínica. Por outro lado, o avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares das diferentes causas genéticas de insuficiência adrenal tem permitido melhor entendimento não só da fisiopatologia, mas também do desenvolvimento e fisiologia da glândula adrenal. Esta revisão apresenta aspectos clínicos e moleculares de diferentes causas de insuficiência adrenal de origem genética. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/4:478-489**)

Descritores: Insuficiência adrenal; Base molecular; Mutações

ABSTRACT

Primary Adrenal Insufficiency Due to Genetic Causes.

The adrenal glands produce steroid hormones that are essential for survival. Therefore, primary adrenal insufficiency can be a life threatening condition, especially under stressful stimuli. Early diagnosis and appropriate management of the adrenal insufficiency is of key importance in clinical practice. Recent advances in the molecular mechanisms of the different genetic causes of primary adrenal insufficiency has allowed a better understanding not only of the pathophysiology but also the physiology of the adrenal gland. This review presents clinical and molecular aspects of primary adrenal insufficiency of genetic etiology. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/4:47-489**)

Keywords: Adrenal insufficiency; Molecular basis; Mutations

A GLÂNDULA ADRENAL PRODUZ esteróides que apresentam ações fisiológicas vitais. Assim, a insuficiência adrenal primária (IAP) pode resultar em uma situação de risco de vida, quando não tratada ou em situações de estresse. As diferentes causas de IAP podem ser agrupadas em: alterações do desenvolvimento da glândula, destruição da glândula e deficiência na síntese de cortisol (1). A prevalência das diferentes causas de IAP varia de acordo com a faixa etária. Na criança, a causa mais comum é a hiperplasia adrenal congênita, doença autossômica recessiva decorrente da deficiência de uma das cinco enzimas envolvidas na síntese de cortisol. Na vida adulta, as causas mais comuns incluem a adrenalite autoimune e, em nosso meio, também a tuberculose e a paracoccidiodomicose. Neste texto abordaremos as causas genéticas, excetuando-se a hiperplasia adrenal congênita que está contemplada em outra revisão desta mesma edição.

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (APS-1) (OMIM 240300), também chamada de síndrome com poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), é uma doença autossômica recessiva rara, com destruição de tecido endócrino imuno-mediada (2,3). O diagnóstico é firmado na presença de pelo menos duas das seguintes manifestações maiores: candidíase, hipoparatiroidismo e IAP. Outras manifestações clínicas podem estar presentes, incluindo hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite crônica ativa, gastrite atrófica, má absorção e doença autoimune da tireóide.

Candidíase é a primeira manifestação na maioria dos pacientes, sendo seguida de hipoparatiroidismo e posteriormente de doença de Addison (2,3). A primeira manifestação da doença ocorre durante a infância, e o aparecimento das outras manifestações maiores ocorre até os 20 anos de idade. O acometimento de outros órgãos pode ocorrer até a quinta década. A candidíase mucocutânea ocorre em 73 a 100% dos pacientes com APS-1, podendo aparecer nos primeiros meses de vida até a quarta década de vida e pode acometer unhas, derme, mucosa oral e esôfago, e em alguns casos pode evoluir com estenose esofágica (3).

Hipoparatiroidismo é o componente endócrino mais freqüente na APS-1, ocorrendo em 80 a 90% dos pacientes, com apresentação a partir dos dois anos de idade até a quarta década de vida (3,4). A adrenalite autoimune, levando à IAP, é observada em 60 a 100% dos pacientes com APS-1. Os autoanticorpos envolvidos no desenvolvimento de adrenalite autoimune são os anticorpos anti-córtex adrenal (ACA), cujo autoantígeno principal é a 21-hidroxilase, e os anticorpos contra outras células produtoras de esteróides (StCA), tais como células de Leydig, células da teça e sinciotrofoblastos (5). A detecção de ACA varia com a duração da doença de Addison, estando presente em 100% dos pacientes no diagnóstico, com redução para 78% após 8 anos de doença (6). A prevalência de StCA entre os pacientes com APS-1 e doença de Addison tem sido relatada entre 60 a 80%, sendo considerada marcador sorológico de hipogonadismo hipergonadotrófico nesses pacientes (5).

A APS1 é uma doença autoimune monogênica rara, porém a sua ocorrência é relativamente comum em algumas populações como na Finlândia (1:25000), judeus iranianos (1:9000) e Itália (1:14400) (7-9). O estudo de *linkage* de 14 famílias da Finlândia com APS-1 conduziu à localização do gene APS-1 no cromossomo 21 (21q22.3) (7). Este achado foi, posteri-

ormente, confirmado para outras populações (10,11). Subseqüentemente, o gene AIRE (*autoimmune regulator*) foi identificado nesta região, possibilitando a identificação de mutações neste gene em segregação com a APS1 (12,13). Este gene consiste de 14 exons, e codifica uma proteína de 545 aminoácidos, sendo expressa no timo, linfonodo, baço e células mononucleares do sangue periférico (12-15). No timo a proteína AIRE está expressa principalmente nas células epiteliais da medula, estando presente no núcleo bem como em filamentos do citoesqueleto (14,16). A proteína AIRE não é expressa nos tecidos envolvidos pela destruição autoimune. Esta proteína apresenta em sua estrutura vários domínios como a presença de dois anéis de zinco, que indicam o seu papel como fator de transcrição gênica (12,17,18). Acredita-se que a proteína AIRE esteja envolvida na tolerância imune. Até o momento, mais de 40 diferentes mutações do gene AIRE, presentes ao longo da região codificadora, foram descritas em diferentes estudos (4). Algumas dessas mutações ocorrem mais comumente, como as mutações R257X, Y85C, W78R, R139X e C322fs372, predominando em algumas populações definidas, sugerindo um efeito fundador (4,19). Não se observou correlação genótipo e o fenótipo da APS-1, sugerindo que outros fatores devem influir na apresentação e progressão da doença (20). Adicionalmente, cerca de 6% dos pacientes com diagnóstico definido de APS-1 não apresentam mutações do gene AIRE, indicando que outros fatores podem estar envolvidos na patogênese desta doença (4).

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 2

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (APS-2) é definida pela associação de doença de Addison autoimune (100%) e doença da tireóide autoimune (69-82%) e/ou diabetes mellitus tipo 1 (30-52%) (5). Outras manifestações podem estar associadas, como hipogonadismo hipergonadotrófico, anemia perniciosa, hepatite crônica ativa, doença celíaca, vitiligo e alopecia (21). A APS-2 ocorre principalmente no sexo feminino com maior incidência entre 35 e 40 anos, sendo rara na criança.

Os anticorpos ACA ou anti-21-hidroxilase estão presentes em 100% dos pacientes, no início do quadro de IAP e os anticorpos ICA (anticorpo anti-ilhota), anti-GAD (decarboxilase do ácido glutâmico), ou IA2 (anticorpo anti segundo autoantígeno de ilhota) são freqüentemente positivos nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (5).

A base genética da APS-2 não está bem definida. Acredita-se que esta síndrome tenha uma herança

complexa, não sendo, portanto, de causa monogênica (22). Vários alelos do sistema HLA (*human leucocyte antigen*) estão associados com a APS-2, cuja herança sugerida é autossômica dominante com penetrância incompleta (5). A doença de Addison autoimune está associada com os haplótipos DR3-DQ2 e DR4-DQ8, principalmente quando estão em heterozigose DR3-DQ2/DR4-DQ8 (23). Polimorfismos do antígeno citotóxico 4 de linfócito T (CTLA-4) também parecem conferir suscetibilidade à doença de Addison autoimune em algumas populações estudadas (21).

Adrenoleucodistrofia e Adrenoneuromielopatia

A adrenoleucodistrofia (ALD) foi inicialmente descrita na década de 60 como doença de Addison com herança ligada ao X, associada a esclerose cerebral. De acordo com a idade de aparecimento e fenótipo clínico a ALD pode ser classificada em quatro diferentes formas (24): ALD da criança cujo quadro neurológico se manifesta antes dos 10 anos de idade, evolui progressiva e rapidamente para o estado vegetativo, tendo evolução fatal em tempo variável; ALD do adolescente manifesta-se entre 10 e 21 anos de idade com quadro neurológico de evolução mais lenta; adrenomieloneuropatia caracterizada pelo seu início na vida adulta acometendo principalmente a medula espinhal e nervos periféricos; e ALD do adulto que pode ocorrer em 20% de pacientes heterozigotos do sexo feminino, manifestando-se com ataxia e doença medular progressiva. Alguns pacientes podem apresentar insuficiência adrenal ou doença neurológica isoladamente.

O quadro clínico da ALD caracteriza-se pela doença neurológica progressiva, com paraplegia espástica, neuropatia periférica, ataxia, dificuldade na fala, cegueira, perda da audição. Adicionalmente, associa-se com IAP, com hiperpigmentação da pele e mucosas e hipogonadismo hipergonadotrófico. O estudo patológico da adrenal, testículos e do sistema nervoso é caracterizado pelo acúmulo de lipídios.

A alteração metabólica da ALD caracteriza-se pelas concentrações elevadas de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) no plasma e nos tecidos devido à redução da atividade da acil-CoA sintetase de cadeia muito longa peroxissomal (*acyl-CoA synthetase peroxymal very long chain* - VLCSC) cuja atividade envolve a participação da proteína da ALD (25-27). A possibilidade de ALD deve ser suspeitada em meninos com doença de Addison mesmo na ausência de demência ou distúrbio neurológico progressivo (28). O diagnóstico é confirmado pelas altas concentrações plasmáticas de AGCML, principalmente os ácidos tetracosanóico (C24:0) e hexacosanóico (C26:0) e por

alterações radiológicas típicas com grandes áreas simétricas de desmielinização parieto-occipital (24). A imunodeteção da proteína ALD por imunofluorescência indireta em fibroblastos ou leucócitos pode ser útil para identificação de pacientes heterozigotas, parentes de pacientes com ALD, especialmente nas famílias em que o defeito molecular não pode ser caracterizado (29,30).

O estudo de famílias com ALD sugeriu, inicialmente, herança recessiva ligada ao X e, posteriormente, foi demonstrada a ligação genética do gene da ALD com glicose-6-fosfato desidrogenase, gene previamente mapeado no cromossomo Xq28. A localização do gene da ALD foi então confirmada na região Xq28, pela análise de *linkage*, utilizando-se sondas específicas para este segmento (31). Este segmento de DNA contém, também, genes para hemofilia, distrofia muscular de Emery Dreyfus e para visão da cor verde-vermelha, justificando o achado clínico comum de alterações na visão de cores em pacientes com ALD (32,33). O gene da ALD codifica uma proteína de membrana que guarda homologia com a superfamília de proteínas transportadoras transmembrana (*ATP binding cassette - ABC transmembrane transporter*) (34). Mutações *nonsense*, *missense* e *frameshift* do gene da ALD têm sido descritas como causa de ALD. As mutações estão localizadas principalmente nos 3º e 4º domínios de transmembrana e no domínio de ligação ao ATP (35,36). O estudo molecular do gene ALD permite a definição diagnóstica nos casos em que a determinação AGCML no plasma é limítrofe ou normal, como ocorre em 0,1% dos pacientes com a doença e 15% das mulheres portadoras obrigatórias (37). Até o momento foram descritas cerca de 450 mutações do gene ALD associadas a adrenoleucodistrofia e aparentemente não há correlação genótipo-fenótipo nos casos estudados (38,39).

O seguimento do paciente com ALD requer o tratamento sintomático das manifestações neurológicas. A avaliação da reserva adrenal, com dosagem plasmática de ACTH e com teste de estímulo com ACTH para dosagem de cortisol, deve ser realizada periodicamente para detecção e tratamento precoce da IAP com glicocorticóide e mineralocorticóide. A presença de manifestações de hipogonadismo deve ser tratada pela reposição com andrógenos. Transplante de medula óssea tem sido utilizado em pacientes com ALD evidenciando efeito benéfico com estabilização do quadro neurológico, quando realizado numa fase inicial da doença (40). O tratamento dietético com restrição da ingestão de AGCML parece não impedir a degeneração neurológica progressiva, não obstante a redução de AGCML plasmáticos.

Síndromes de Resistência ao ACTH

As síndromes de resistência ao ACTH são raras e caracterizadas por insensibilidade adrenal ao estímulo do ACTH, na presença de desenvolvimento normal da glândula. A evidência do desenvolvimento preservado da glândula é observada pela secreção apropriada de mineralocorticoide, sob estímulo do sistema renina-angiotensina, que geralmente é observada nestas síndromes. A deficiência familiar de glicocorticoide e a síndrome de Allgrove ou síndrome de tríplice A fazem parte das síndromes de resistência ao ACTH.

Deficiência Familiar de Glicocorticoide

A deficiência familiar de glicocorticoide (DFG) (OMIM 202200) é uma doença autossômica rara decorrente da resistência à ação do ACTH, descrita pela primeira vez por Shepard em 1959 (41). As manifestações clínicas da DFG são decorrentes da deficiência de glicocorticoide, incluindo hipoglicemia e icterícia no período neonatal, desenvolvimento deficiente, infecções de repetição e hiperpigmentação cutânea, em decorrência das concentrações plasmáticas elevadas de ACTH (48). Na DFG, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está preservado, não havendo, portanto, quadro de perda de sal ou alteração hidroeletrólítica, contrastando com as outras causas de doença de Addison. As manifestações clínicas geralmente ocorrem a partir do primeiro ano de vida, porém, alguns pacientes tornam-se sintomáticos durante a infância. A presença de estatura elevada tem sido relatada em alguns pacientes com DFG (42,43); contudo, a fisiopatologia do excesso de crescimento nesta doença não está estabelecida, estando o eixo GH-IGF1 preservado nos casos estudados. Interessante notar que, com o tratamento com glicocorticóides, há redução do crescimento excessivo; contudo, não podemos afastar a possibilidade dos efeitos do glicocorticoide na desaceleração da velocidade de crescimento nesta doença (43). Adicionalmente, os pacientes com DFG apresentam avanço da idade óssea, podendo ocorrer dissociação da maturação entre carpos, rádio e ulna. Outra alteração observada na DFG é a ausência do desenvolvimento da adrenarca, processo fisiológico de maturação da glândula adrenal que ocorre durante a infância (44). Concentrações reduzidas de SDHEA e androstenediona foram observadas em pacientes com DFG quando comparadas aos controles, indicando papel do ACTH, também, na regulação da adrenarca.

O diagnóstico da DFG é realizado pela concentração plasmática reduzida de cortisol e alta de ACTH, e resposta ausente do cortisol ao teste de estímulo com ACTH [1-24]. Apesar da história clínica e exame físi-

co poderem discriminar as outras causas de IAP, as determinações de 17-hidroxiprogesterona e ácidos graxos de cadeia muito longa são úteis para exclusão da deficiência da 21-hidroxilase e ALD.

Na DFG, a ausência de resposta adrenal ao estímulo com ACTH sugere a possibilidade de defeito no receptor de ACTH ou, alternativamente, na sinalização intracelular em resposta ao estímulo com o agonista. O receptor do ACTH é um receptor de membrana acoplado à proteína G, fazendo parte da família de receptores da melanocortina (45-47). A clonagem do receptor de ACTH humano, no início da década de 90 (45), possibilitou o estudo molecular deste gene em paciente com DFG, que demonstrou, pela primeira vez, a presença de mutação *missense* homozigótica do gene do receptor do ACTH em segregação com esta doença (48). Posteriormente, outras mutações *missense*, *nonsense* e *frameshift* foram descritas, estando estas mutações localizadas em diferentes domínios do receptor (49-54). A mutação do gene do receptor do ACTH mais freqüentemente descrita na DFG é a substituição do aminoácido serina por isoleucina no códon 74 (S74I), que pode estar presente em homozigose ou em heterozigose com outras mutações (42). Estudo funcional desta mutação, bem como de outras mutações que ocorrem naturalmente na DFG, evidenciou menor capacidade ligação e menor resposta do AMP cíclico em resposta ao estímulo com ACTH em células eucarióticas expressando as diferentes variantes do receptor do ACTH (51,52,55).

Cerca de 40% dos pacientes com DFG não apresenta nenhuma mutação na região codificadora do gene do receptor do ACTH (42). O estudo de análise de *linkage* em famílias com DFG sem mutação do receptor do ACTH excluiu o locus 18p11.2, onde está localizado o gene do receptor do ACTH, evidenciando a heterogeneidade genética desta doença (56). O fenótipo clínico não permite distinção entre pacientes com DFG com ou sem mutação do receptor do ACTH, exceto a estatura, que no primeiro grupo de pacientes encontra-se em média 2DP acima da faixa controle (42).

Síndrome de Tríplice A

A síndrome de tríplice A (OMIM 231550) é uma doença autossômica recessiva e caracteriza-se pela presença de acalasia da cardia, alácrima e IAP, que em alguns pacientes inclui a deficiência de mineralocorticóides além da de glicocorticóides (57). Outras manifestações podem estar associadas, como neuropatia autonômica e periférica, ataxia, retardo mental, hiperkeratose palmoplantar, periodontite, dismorfismo

facial e baixa estatura (57). Estudos de análise de *linkage* revelaram que a síndrome de tríplice A estaria mapeada na região 12q13 (58,59). Recentemente, a clonagem do gene da síndrome de tríplice A (AAAS) conduziu à demonstração de que mutações deste gene constituem a base molecular da doença (60-62). Este gene codifica a proteína ALADIN (*alacrima-achalasia-adrenal insufficiency-neurological disorder*), que se expressa em tecidos neuroendócrinos e estruturas cerebrais e gastrointestinais cujas funções não estão ainda estabelecidas (60,61).

O tratamento nos pacientes com síndrome de resistência ao ACTH deve ser realizado com glicocorticóides nos pacientes com DFG e, quando necessário, também com mineralocorticóides na síndrome de tríplice A. As demais manifestações presentes na síndrome de tríplice A podem ser tratadas sintomaticamente (lágrima artificial) ou com cirurgia (dilatação esofágica, cardiomiectomia).

Hipoplasia Adrenal Congênita

A hipoplasia adrenal congênita (HipoAC) (OMIM 300200) é uma doença rara em que ocorre alteração no desenvolvimento da glândula adrenal, resultando em IAP, com manifestações clínicas que podem ocorrer nos primeiros meses de vida, durante a infância (63) ou mais tardiamente na vida adulta (64). Ainda, a IAP pode ser compensada, isto é, sem manifestações clínicas, com a secreção de cortisol mantida às custas de concentrações plasmáticas elevadas de ACTH (65). A HipoAC pode apresentar-se com padrão de herança ligada ao X (63) ou autossômica recessiva (66). As manifestações de IAP na infância caracterizam-se pela presença de hipoglicemia neonatal, hiponatremia e hipercalemia, causadas pelas concentrações extremamente baixas de cortisol e aldosterona. As concentrações de andrógenos também são baixas e há falência de resposta dos esteróides adrenais ao teste do ACTH exógeno. Associam-se deficiência pômulo-estatural, vômitos, distúrbios na alimentação, hiperpigmentação cutânea, cianose neonatal, apnéia e convulsões. Hipogonadismo hipogonadotrófico é uma característica desta doença e, geralmente, torna-se aparente durante a adolescência com puberdade atrasada (67). No sexo feminino foram observadas puberdade atrasada e hipogonadismo hipogonadotrófico associados à mutação em homozigose do gene do DAX1 (68).

A dosagem de testosterona sérica e o teste de estimulação com GnRH são indicados mesmo nos pacientes com HipoAC e testículos tópicos, pois a ausência de criptorquidia não exclui a presença de hipogonadismo hipogonadotrófico. A HipoAC ligada ao X

pode estar associada à perda auditiva para alta frequência e outras anormalidades neurológicas como distrofia muscular de Duchenne (DMD) e deficiência de glicerol-quinase (DGQ), constituindo a síndrome de deleção de genes contíguos (69).

Estudando-se vários pacientes com deleção da região Xp21, o locus para HAC foi mapeado próximo ao locus da DMD (70). Esta região engloba os loci HAC, DMD e DGQ, na ordem HAC-DGQ-DMD-centrômero. Nesta região está localizado também o gene DSS (*dosage sensitive sex reversal*) (71,72). Em 1994, o gene humano DAX1 (DSS, *AHC critical region on the X chromosome*, gene1) foi clonado, possibilitando a identificação de mutações neste gene em pacientes com HipoAC (73,74).

O gene DAX-1, também chamado gene NROB1, codifica um receptor nuclear órfão, pois seu ligante ainda não foi identificado. Este receptor apresenta um domínio de ligação ao DNA porém, sem os dedos de zinco, que caracterizam a superfamília de receptores nucleares. DAX-1 apresenta efeito supressivo sobre a transcrição gênica mediada pelo receptor do ácido retinóico e inibe os efeitos de transcrição gênica induzidos pelo SF-1 e pela proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory*), suprimindo a esteroidogênese (75). A expressão do mRNA do DAX-1 é encontrada em tecidos esteroidogênicos (testículos, ovários e adrenal) e no núcleo ventromedial hipotalâmico e na hipófise (76,77). Indivíduos XY com duplicações do locus DSS apresentam sexo reverso e desenvolvem-se como do sexo feminino (71). Mutações do gene DAX-1 (*nonsense, missense, frameshift* e deleções) são encontradas em pacientes com HipoAC e hipogonadismo hipogonadotrófico.

As mutações do gene do DAX1, observadas em pacientes com HipoAC foram descritas na região carboxi-terminal da proteína e a maioria resulta na síntese em uma proteína truncada (78). Recentemente, observou-se que as mutações do DAX-1 resultam na localização citoplasmática da proteína mutante, e não no núcleo, apesar de não haver alteração na região do sinal de localização nuclear (NLS), localizada na região amino-terminal (79). Esta localização no citoplasma justifica, portanto, a perda da atividade de supressão da transcrição gênica nas mutações do DAX-1. Não foi observada correlação entre o genótipo e o fenótipo da doença (63,74). Adicionalmente, existem pacientes com HipoAC ligada ao X, nos quais não foram encontradas mutações no gene DAX-1, sugerindo heterogeneidade genética da doença e existência de outros fatores envolvidos no desenvolvimento cortical da adrenal (80). Associação de HipoAC, hipogonadismo

hipogonadotrófico e displasia metafisária foi descrita, constituindo uma nova síndrome, cuja base molecular ainda não está estabelecida, uma vez que a análise molecular do DAX-1 revelou-se normal (81). O locus gênico para a forma autossômica recessiva de HipoAC também permanece desconhecido.

Pacientes com HipoAC devem ser tratados com reposição de glicocorticóide, fludrocortisona (0,1-0,4mg/dia) e suplementação de sal nos primeiros anos de vida (1-2g/dia).

Insuficiência Adrenal Primária e Sexo Reverso XY

A ocorrência de IAP em um paciente com sexo reverso XY foi relatada pela primeira vez por Achermann e cols, em 1999 (82). A paciente apresentava fenótipo feminino e manifestações de IAP desde as primeiras semanas de vida. Seu cariótipo era XY, sendo observada presença de estruturas Mülllerianas à laparotomia, com gônadas em fita e túbulos pouco diferenciados e ausência de resposta da testosterona à estimulação com gonadotrofina coriônica. Estudo de análise de mutação desta paciente revelou a presença da mutação G35E em heterozigose na região de domínio de ligação ao DNA do gene do fator esteroideogênico 1 (SF-1). Este fator constitui um receptor nuclear órfão que regula a transcrição de vários genes envolvidos na reprodução, esteroideogênese e diferenciação sexual masculina como DAX1, hormônio anti-Müllleriano, CYP11A, StAR, enzimas envolvidas na esteroideogênese e aromatase (83). Camundongos com *knockout* do gene do SF-1 apresentam ausência completa da glândula adrenal e das gônadas e genitália externa feminina independente do sexo genético e agenesia do núcleo ventromedial hipotalâmico, confirmando o papel do SF-1 no desenvolvimento dessas estruturas (84-86). Estudo funcional revelou diminuição da ligação e da atividade de transativação do SF-1 mutante G35E (87). O SF-1, ao contrário dos outros receptores nucleares, liga-se à região promotora dos genes alvos como um monômero, não se observando efeito dominante negativo da proteína mutante (87). A mutação do SF-1 em heterozigose (R255L) foi descrita também em uma paciente com sexo genético feminino com IAP, porém sem alteração da maturação do ovário, sugerindo que o SF-1 não seja necessário para o desenvolvimento da gônada feminina (88). Recentemente, foi descrito um padrão de herança autossômica recessiva em um paciente XY com IAP grave desde a vida neonatal e sexo reverso, portador da mutação homozigótica R92Q do gene do SF-1 (89). O estudo desta família demonstrou que os indivíduos heterozi-

gotos para a mutação R92Q não apresentavam qualquer alteração clínica, revelando a importância da dose do gene e função residual do SF-1 como determinante do fenótipo clínico.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SMLO) (OMIM 270400) é uma síndrome metabólica autossômica recessiva com múltiplas malformações congênitas como alterações faciais, microcefalia, alterações dos membros, atraso no desenvolvimento e deficiência mental moderada a grave (90,91). A descrição de metabolismo alterado do colesterol em 1993 estabeleceu um importante avanço não só no conhecimento fisiopatológico, diagnóstico e tratamento da SMLO, mas também no conhecimento de erros inatos do metabolismo como causa de malformações congênitas (92,93). A alteração bioquímica observada na SLMO é caracterizada pelo aumento das concentrações de 7-dehidrocolesterol e concentrações reduzidas de colesterol no sangue e nos tecidos, decorrente da redução da conversão de 7-dehidrocolesterol para o colesterol pela deficiência da 7-dehidrocolesterol redutase (94). Colesterol é o precursor dos esteróides adrenais e gonadais; portanto, alterações de função adrenal e gonadal podem ser observadas na SLMO. A genitália externa no paciente masculino pode ser normal, ambígua ou ainda com sexo reverso completo, e no sexo feminino a genitália externa pode ser normal ou com hipoplasia de pequenos e grandes lábios (91). Em alguns pacientes masculinos, observa-se a presença de derivados Mülllerianos, sugerindo defeito na morfogênese genital independente da alteração da biossíntese de esteróides (95). IAP pode ocorrer em alguns pacientes com SLMO com hiponatremia, hipercalemia, necessitando também de tratamento com glico e mineralocorticóide (96).

O gene da 7-dehidrocolesterol redutase foi recentemente mapeado no cromossomo 11 na região 11q12-13 por Moebius e cols. (97), permitindo a caracterização da base molecular da SLMO pela descrição de mutações deste gene em segregação com a doença (98-100). A maioria das mutações descritas neste gene é constituída de mutações *missenses*, presentes nas formas mais leves da doença, porém podem ocorrer também mutações *nonsenses* ou deleções, que resultam em proteína truncada nas formas mais graves, levando, portanto, a uma correlação genótipo e fenótipo (101).

O diagnóstico bioquímico da síndrome de SLMO é realizado pela determinação de concentrações reduzidas de colesterol e elevadas de 7-dehidrocolesterol; contudo, 10% dos pacientes podem

apresentar concentrações normais de colesterol (102). No tratamento desta síndrome, a dieta rica em colesterol e o uso de sinvastatina demonstraram aumento da concentração sérica de colesterol e redução de 7-dehidrocolesterol (103,104).

Síndrome de Kerns-Sayre

A síndrome de Kerns-Sayre é uma doença multissistêmica decorrente de deleções de DNA mitocondrial, caracterizada pela presença de oftalmoplegia progressiva, degeneração pigmentosa de retina, defeito de condução cardíaca, surdez, epilepsia e ataxia (21). Adicionalmente, alterações endócrinas podem estar associadas a essa síndrome, como déficit de hormônio de crescimento, doença da tireóide, diabetes mellitus e também IAP (106).

RESISTÊNCIA GENERALIZADA PRIMÁRIA FAMILIAR OU ESPORÁDICA AOS GLICOCORTICÓIDES

A síndrome de resistência generalizada primária aos glicocorticóides é uma rara doença hereditária (OMIM 38040), caracterizada não por insuficiência de produção de cortisol pela glândula adrenal, porém pela hipossensibilidade ao cortisol de todos os tecidos do organismo, incluindo o hipotálamo e a hipófise (107). Devido às concentrações elevadas de ACTH, há hipersecreção dos esteróides adrenais com atividade mineralocorticóide, como a desoxicorticosterona e a corticosterona e dos esteróides com atividade androgênica, tais como a Δ 4-androstenediona, a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu sulfato (DHEA-S) (108). Portanto, de acordo com o grau de elevação destes hormônios, a apresentação clínica desta síndrome pode variar desde pacientes assintomáticos ou com fadiga crônica até pacientes com quadros clínicos mais exuberantes, como hipertensão e alcalose hipocalêmica, secundárias ao excesso de mineralocorticóides. Caso predomine a hipersecreção de andrógenos, sinais de virilização podem estar presentes como acne, hirsutismo, oligomenorréia, oligoanovulação e infertilidade na mulher; alterações da espermatogênese no homem; e adrenarca precoce, podendo estar associada com puberdade precoce, na criança. Recentemente relatamos a presença de genitália ambígua como fenótipo de uma paciente XX com resistência generalizada ao glicocorticóide e heterozigota para deficiência da 21-hidroxilase (109). Os critérios diagnósticos da resistência aos glicocorticóides são: ausência de evidências clínicas de síndrome de Cushing na presença de produção aumentada de cortisol, demonstrada pela eleva-

ção do cortisol livre e total; ausência de supressão do cortisol após administração de doses elevadas de dexametasona, com manutenção do ritmo circadiano e resposta normal ao estresse.

Em 1982, Chrousos e cols (110) caracterizaram a síndrome de resistência generalizada aos glicocorticóides familiar e definiram sua associação com o funcionamento alterado do receptor do glicocorticóide (RG). Posteriormente, mutações no gene do RG, causando alterações qualitativas ou quantitativas na função da proteína do RG, foram confirmadas nesta síndrome (111-114). O RG pertence à superfamília dos receptores nucleares, atuando como um fator de transcrição gênica (115). Esta superfamília inclui não somente o RG, mas também os receptores de outros hormônios esteróides, o receptor do hormônio tireoidiano, o da vitamina D e o do ácido retinóico, além de outros receptores órfãos, cujos ligantes ainda não foram identificados. Todos os membros da família dos receptores nucleares apresentam 3 domínios funcionais principais em sua estrutura gênica. A porção aminoterminal ou domínio imunogênico; a região central responsável pela ligação ao DNA; e a região carboxiterminal onde se localiza o domínio de ligação ao ligante (116). Contém ainda, importantes seqüências responsáveis pela ligação do receptor às proteínas de choque térmico (hsp), pela translocação do complexo hormônio-receptor do citoplasma para o núcleo, pela dimerização e pela transativação. O gene do RG humano apresenta duas isoformas, denominadas α e β , produzidas por um *splicing* alternativo de um único gene, localizado no cromossomo 5 (117). Estas isoformas possuem em comum os 8 primeiros exons, diferindo apenas no exon 9, na região carboxi-terminal da molécula. Esta diferença impede o RG β de ligar-se ao glicocorticóide e ativar a transcrição gênica. A função da isoforma hRG β não está completamente estabelecida, mas parece modular a sensibilidade tecido-específica aos glicocorticóides (117).

Estudo funcional de variantes mutantes do RG descritas em pacientes com resistência ao glicocorticóide tem evidenciado redução da afinidade ao glicocorticóide com ou sem diminuição no número de receptores, diminuição da transativação e efeito dominante negativo sobre o receptor normal (107). O primeiro caso de resistência a glicocorticóide relatado na literatura (111) apresentava mutação em ponto homozigótica com substituição de ácido aspártico por valina no resíduo 641 (D641V), localizado no sítio de ligação do hormônio ao receptor. Estudo de ligação hormonal em células COS-7, expressando o receptor GR mutante D641V, demonstrou redução na afi-

nidade à dexametasona de cerca de três vezes (111). Em uma paciente holandesa com hiperandrogenismo e diagnóstico confirmado de resistência aos glicocorticóides, verificou-se uma deleção de 4 pares de base na junção do exon com o intron 6 adjacente em um dos alelos do gene do RG resultando em diminuição de 50% na expressão da proteína do RG (113). Em outro paciente com puberdade precoce isosssexual, foi descrita a mutação *missense* em homozigose no codon 729 (V729I) da proteína do RG, também dentro do domínio de ligação ao hormônio que resulta na perda de afinidade do receptor (112). O caso descrito no Brasil apresentava uma substituição em homozigose, resultando em uma troca de valina por alanina (V571A) no domínio de ligação ao hormônio (109). O estudo desta mutação evidenciou redução da afinidade do receptor e da capacidade de transativação (109). Recentemente, uma família com resistência generalizada ao glicocorticoide foi descrita com a mutação em heterozigose I747M (114). A isoleucina 747 está localizada na região carboxi-terminal do domínio de ligação, que tem papel fundamental na função de ativação 2 (AF-2) que interage com coativadores. A mutação I747M resulta em reduções da afinidade do receptor ao ligante e principalmente da atividade de transcrição. Adicionalmente, esta mutação possui efeito dominante negativo, inibindo a transativação do receptor normal (114). Nos diferentes casos relatados na literatura, a herança tem padrão autossômico recessivo ou dominante, sendo um dos casos relatados de ocorrência esporádica (107). Em algumas famílias, nenhuma anormalidade na sequência codificadora do DNA ou nas junções exon/intron do gene do RG foi encontrada. Nestas famílias, o defeito molecular poderia estar na região regulatória do gene ou em outras moléculas que influenciariam a função do RG, como por exemplo: as proteínas de choque (hsp) 90, hsp70, e imunofilinas; a super-expressão da isoforma β do receptor, um inibidor dominante endógeno da isoforma α ; outros fatores de transcrição, tais como o AP-1, NF κ B; moléculas co-ativadoras ou co-repressoras, fatores estes que interagem física e funcionalmente com o RG.

O tratamento da resistência aos glicocorticóides requer altas doses de glicocorticóides sintéticos que possuam baixa atividade mineralocorticóide. Utilizamos como droga de escolha a dexametasona (1 a 3mg/dia). O tratamento visa a supressão da hipersecreção de ACTH, normalizando a secreção de mineralocorticóides e de andrógenos pela adrenal, reduzindo, desta forma, as manifestações clínicas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Tem S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2909-22.
2. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. **N Engl J Med** 1990;322:1829-36.
3. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1049-55.
4. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. **J Mol Med** 2002;80:201-11.
5. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. **Endocr Rev** 2002;23:327-64.
6. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1049-55.
7. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Pelttonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. **Nat Genet** 1994;8:83-7.
8. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. **J Med Genet** 1992;29:824-6.
9. Rosatelli MC, Meloni A, Meloni A, Devoto M, Cao A, Scott HS, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. **Hum Genet** 1998;103:428-34.
10. Björnses P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben-Zion G, Chiumello G, et al. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. **Am J Hum Genet** 1996;59:879-86.
11. Chen QY, Lan MS, She JX, Maclaren NK. The gene responsible for autoimmune polyglandular syndrome type 1 maps to chromosome 21q22.3 in US patients. **J Autoimmun** 1998;11:177-83.
12. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. **Nat Genet** 1997;17:393-8.
13. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. **Nat Genet** 1997;17:399-403.
14. Heino M, Peterson P, Kudoh J, Nagamine K, Lagerstedt A, Ovod V, et al. Autoimmune regulator is expressed in the cells regulating immune tolerance in thymus medulla. **Biochem Biophys Res Commun** 1999;257:821-5.
15. Björnses P, Peltto-Huikko M, Kaukonen J, Aaltonen J, Pelttonen L, Ullmanen I. Localization of the APECED protein in distinct nuclear structures. **Hum Mol Genet** 1999;8:259-66.

16. Rinderle C, Christensen H-M, Schweiger S, Lehrach H, Yaspo M-L. *AIRE* encodes a nuclear protein co-localizing with cytoskeletal filaments: altered sub-cellular distribution of mutants lacking the PHD zing-fingers. **Hum Mol Genet** 1999;8:277-90.
17. Pitkanen J, Doucas V, Sternsdorf T, Nakajima T, Aratani S, Jensen K, et al. The autoimmune regulator protein has transcriptional transactivating properties and interacts with the common coactivator CREB-binding protein. **J Biol Chem** 2000;275:16802-9.
18. Pitkanen J, Vahamurto P, Krohn K, Peterson P. Subcellular localization of the autoimmune regulator protein. Characterization of nuclear targeting and transcriptional activation domain. **J Biol Chem** 2001;276:19597-602.
19. Meloni A, Perniola R, Faa V, Corvaglia E, Cao A, Rosatelli MC. Delineation of the molecular defects in the *AIRE* gene in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients from Southern Italy. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:841-6.
20. Heino M, Scott HS, Chen Q, Peterson P, Maebpaa U, Pappasavvas MP, et al. Mutation analyses of North American APS-1 patients. **Hum Mutat** 1999;13:69-74.
21. Vaidya B, Pearce S, Kendall-Taylor P. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. **Clin Endocrinol** 2000;53:403-18.
22. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. **Cell** 1996;85:311-8.
23. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhling S, Nedrebo BG, Fougner KJ, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:618-23.
24. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. **Brain** 1997;120:1485-508.
25. Lazo O, Contreras M, Hashmi M, Stanley W, Irazu C, Singh I. Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. **Proc Natl Acad Sci USA** 1988;85:7647-51.
26. Contreras M, Mosser J, Mandel JL, Aubourg P, Singh I. The protein coded by the X-adrenoleukodystrophy gene is a peroxisomal integral membrane protein. **FEBS Lett** 1994;344:211-5.
27. Hettema EH, Tabak HF. Transport of fatty acids and metabolites across the peroxisomal membrane. **Biochim Biophys Acta** 2000;1486:18-27.
28. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. **Arch Dis Child** 2002;86:185-9.
29. Feigenbaum V, Lombard-Platet G, Guidoux S, Sarde CO, Mandel JL, Aubourg P. Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy. **Am J Hum Genet** 1996;58:1135-44.
30. Watkins PA, Gould SJ, Smith MA, Braiterman LT, Wei HM, Kok F, et al. Altered expression of ALDP in X-linked adrenoleukodystrophy. **Am J Hum Genet** 1995;57:292-301.
31. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. **Nature** 1993;361:726-30.
32. Bione S, Tamanini F, Maestrini E, Tribioli C, Poustka A, Torri G, et al. Transcriptional organization of a 450-kb region of the human X chromosome in Xq28. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993;90:10977-81.
33. Sack GH Jr, Raven MB, Moser HW. Color vision defects in adrenomyeloneuropathy. **Am J Hum Genet** 1989;44:794-8.
34. Mosser J, Lutz Y, Stoeckel ME, Sarde CO, Kretz C, Douar AM, et al. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. **Hum Mol Genet** 1994;3:265-71.
35. Braun A, Ambach H, Kammerer S, Rolinski B, Stockler S, Rabl W, et al. Mutations in the gene for X-linked adrenoleukodystrophy in patients with different clinical phenotypes. **Am J Hum Genet** 1995;56:854-61.
36. Ligtenberg MJ, Kemp S, Sarde CO, van Geel BM, Kleijer WJ, Barth PG, et al. Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein. **Am J Hum Genet** 1995;56:44-50.
37. Lachtermacher MB, Seuanez HN, Moser AB, Moser HW, Smith KD. Determination of 30 X-linked adrenoleukodystrophy mutations, including 15 not previously described. **Hum Mutat** 2000;15:348-53.
38. Krasemann EW, Meier V, Korenke GC, Hunneman DH, Hanefeld F. Identification of mutations in the *ALD*-gene of 20 families with adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. **Hum Genet** 1996;97:194-7.
39. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. **Hum Mutat** 2001;18:499-515.
40. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. **Lancet** 2000;356:713-8.
41. Shepard TH, Landing BH, Mason DG. Familial Addison's disease. **Am J Dis Child** 1959;97:154-62.
42. Clark AJL, Weber. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. **Endocr Rev** 1998;19:828-43.
43. Elias LLK, Huebner A, Metherell LA, Canas A, Warne GL, Manca Bitti ML, et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. **Clin Endocrinol** 2000;53:423-30.
44. Weber A, Clark AJL, Perry LA, Honour JW, Savage MO. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role of ACTH in the induction of adrenarche. **Clin Endocrinol** 1997;46:431-7.
45. Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. **Science** 1992;257:1248-51.
46. Clark AJ, Cammas FM. The ACTH receptor. **Baillieres Clin Endocrinol Metab** 1996;10:29-47.
47. Schiöth HB. The physiological role of melanocortin receptors. **Vitam Horm** 2001;63:195-232.
48. Clark AJL, McLoughlin L, Grossman A. Familial glucocorticoid deficiency associated with point mutation in the adrenocorticotropin receptor. **Lancet** 1993;341:461-2.

49. Tsigos C, Arai K, Hung W, Chrousos GP. Hereditary isolated glucocorticoid deficiency is associated with abnormalities of the adrenocorticotropin receptor gene. **J Clin Invest** 1993;92:2458-61.
50. Tsigos C, Arai K, Latronico AC, DiGeorge AM, Rapaport R, Chrousos GP. A novel mutation of the adrenocorticotropin receptor (ACTH-R) gene in a family with the syndrome of isolated glucocorticoid deficiency, but no ACTH-R abnormalities in two families with the triple A syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2186-9.
51. Naville D, Barjhoux L, Jaillard C, Faury D, Despert F, Esteva B, et al. Demonstration by transfection studies that mutations in the adrenocorticotropin receptor gene are one cause of the hereditary syndrome of glucocorticoid deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1442-8.
52. Slavotinek AM, Hurst JA, Dunger D, Wilkie AO. ACTH receptor mutation in a girl with familial glucocorticoid deficiency. **Clin Genet** 1998;53:57-62.
53. Elias LL, Huebner A, Pullinger GD, Mirtella A, Clark AJ. Functional characterization of naturally occurring mutations of the human adrenocorticotropin receptor: poor correlation of phenotype and genotype. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2766-70.
54. Berberoglu M, Aycan Z, Ocal G, Begeot M, Naville D, Akar N, et al. Syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH. Report of six patients. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2001;14:1113-8.
55. Penhoat A, Naville D, El Mourabit H, Buronfosse A, Berberoglu M, Ocal G, et al. Functional relationships between three novel homozygous mutations in the ACTH receptor gene and familial glucocorticoid deficiency. **J Mol Med** 2002;80:406-11.
56. Naville D, Weber A, Genin E, Durand P, Clark AJ, Begeot M. Exclusion of the adrenocorticotropin (ACTH) receptor (MC2R) locus in some families with ACTH resistance but no mutations of the MC2R coding sequence (familial glucocorticoid deficiency type 2). **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3592-6.
57. Huebner A, Elias LL, Clark AJ. ACTH resistance syndromes. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1999;12:277-93.
58. Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, et al. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. **Hum Mol Genet** 1996;5:2061-6.
59. Stratakis CA, Lin JP, Pras E, Rennert OM, Bourdony CJ, Chan WY. Segregation of Allgrove (triple-A) syndrome in Puerto Rican kindreds with chromosome 12 (12q13) polymorphic markers. **Proc Assoc Am Physicians** 1997;109:478-82.
60. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH, Chaouachi B, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. **Nat Genet** 2000;26:332-5.
61. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. **Hum Mol Genet** 2001;10:283-90.
62. Sandrini F, Farmakidis C, Kirschner LS, Wu SM, Tullio-Pelet A, Lyonnet S, et al. Spectrum of mutations of the AAAS gene in Allgrove syndrome: lack of mutations in six kindreds with isolated resistance to corticotrophin. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5433-7.
63. Reutens AT, Achermann JC, Ito M, Ito M, Gu WX, Habiby RL, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:504-11.
64. Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. **J Clin Invest** 2000;105:321-8.
65. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, et al. Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:44-8.
66. Burke BA, Wick MR, King R, Thompson T, Hansen J, Darrae BT, et al. Congenital adrenal hypoplasia and selective absence of pituitary luteinizing hormone: a new autosomal recessive syndrome. **Am J Med Gene** 1988;31:75-97.
67. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, Sluss PM, Crowley Jr WF, Jameson JL. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. **J Clin Invest** 1996;98:1055-62.
68. Merke DP, Tajima T, Baron J, Cutler GB Jr. Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene. **N Eng J Med** 1999;340:1248-52.
69. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. **J Inher Metab Dis** 2000;23:529-47.
70. Walker AP, Chelly J, Love DR, Brush YI, Recan D, Chausain JL, et al. A YAC contig in Xp21 containing the adrenal hypoplasia congenita and glycerol kinase deficiency genes. **Hum Mol Genet** 1992;1:579-85.
71. Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Florida G, Worley KC, Tonini G, et al. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. **Nat Genet** 1994;7:497-501.
72. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. *Dax1* antagonizes *Sry* action in mammalian sex determination. **Nature** 1998;391:761-7.
73. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. **Nature** 1994;372:635-41.
74. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. **Nature** 1994;372:672-6.
75. Zazopoulos E, Lalli E, Stocco DM, Sassone-Corsi P. DNA binding and transcriptional repression by DAX-1 blocks steroidogenesis. **Nature** 1997;390:311-5.
76. Ikeda Y, Swain A, Weber TJ, Hentges KE, Zanaria E, Lalli E, et al. Steroidogenic factor 1 and *Dax-1* co-localize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development. **Mol Endocrinol** 1996;10:1261-72.
77. Swain A, Zanaria E, Hacker A, Lovell-Badge R, Camerino G. Mouse *Dax1* expression is consistent with a role in sex

- determination as well as in adrenal and hypothalamus function. **Nat Genet** 1996;12:404-9.
78. Achermann JC, Meeks JJ, Larry Jameson J. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. **Mol Cell Endocrinol** 2001;185:17-25.
79. Lehmann SG, Lalli E, Sassone-Corsi P. From the Cover: X-linked adrenal hypoplasia congenita is caused by abnormal nuclear localization of the DAX-1 protein. **Proc Natl Acad Sci USA** 2002;99:8225-30.
80. Peter M, Viemann M, Partsch C-J, Sippell WG. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of the DAX-1 gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2666-74.
81. Vilain E, Le Merrer M, Lecointre C, Desangles F, Kay MA, Maroteaux P, et al. IMAGE, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:335-40.
82. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex-reversal and adrenal failure in humans. **Nat Genet** 1999;22:125-30.
83. Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. **Endocr Rev** 1997;18:361-77.
84. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. **Cell** 1994;77:481-90.
85. Sadovsky Y, Crawford PA, Woodson KG, Polish JA, Clements MA, Tourtelotte LM, et al. Mice deficient in the orphan receptor steroidogenic factor 1 lack adrenal glands and gonads but express P450 side-chain-cleavage enzyme in the placenta and have normal embryonic serum levels of corticosteroids. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995;92:10939-43.
86. Bakke M, Zhao L, Hanley NA, Parker KL. SF-1: a critical mediator of steroidogenesis. **Mol Cell Endocrinol** 2001;171:5-7.
87. Ito M, Achermann JC, Jameson JL. A naturally-occurring steroidogenic factor-1 (SF-1) mutation exhibits differential binding and activation of target genes. **J Biol Chem** 2000;275:31708-14.
88. Biason-Lauber A, Schoenle EJ. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. **Am J Hum Genet** 2000;67:1563-8.
89. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1829-33.
90. Opitz JM, de la Cruz F. Cholesterol metabolism in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: summary of an NICHD conference. **Am J Med Genet** 1994;50:326-38.
91. Kelley R, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. **J Med Genet** 2000;37:321-35.
92. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Lancet** 1993;341:1414.
93. Nowaczyk MJ, Waye JS. The Smith-Lemli-Opitz syndrome: a novel metabolic way of understanding developmental biology, embryogenesis, and dysmorphology. **Clin Genet** 2001;59:375-86.
94. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. **New Eng J Med** 1994;330:107-13.
95. Bialer MG, Penchaszadeh VB, Kahn E, Libes R, Krigsman G, Lesser ML. Female external genitalia and Müllerian duct derivatives in a 46,XY infant with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Am J Med Genet** 1987;28:723-31.
96. Andersson HC, Frentz J, Martinez JE, Tuck-Muller CM, Bellizaire J. Adrenal insufficiency in Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Am J Med Genet** 1999;82:383-4.
97. Moebius FF, Fitzky BU, Lee JN, Paik YK, Glossmann H. Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998;95:1899-902.
98. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, et al. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Am J Hum Genet** 1998;63:55-62.
99. Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC, Vreken P, Poll-The BT, Dorland L, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. **Am J Hum Genet** 1998;63:329-38.
100. Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik YK, Glossmann H, et al. Mutations in the delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998;95:8181-6.
101. Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Am J Hum Genet** 2000;66:402-12.
102. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. **Am J Med Genet** 1997;68:263-9.
103. Linck LM, Lin DS, Flavell D, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation with egg yolk increases plasma cholesterol and decreases plasma 7-dehydrocholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome. **Am J Med Genet** 2000;93:360-5.
104. Jira PE, Wevers RA, de Jong J, Rubio-Gozalbo E, Janssen-Zijlstra FS, van Heyst AF, et al. Simvastatin: A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. **J Lipid Res** 2000;41:1339-46.
105. Boles RG, Roe T, Senadheera D, Mahnovski V, Wong LJ. Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with Addison disease. **Eur J Pediatr** 1998;157:643-7.
106. Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. **J Endocrinol** 2001;169:437-45.
107. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. **Ann Intern Med** 1993;119:1113-24.
108. Mendonça BB, Leite MV, de Castro M, Kino T, Elias LL, Bachega TA, et al. Female pseudohermaphroditism

- caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1805-9.
109. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, Eil C, Pugeat M, DeVroede M, et al. Primary cortisol resistance in man. A glucocorticoid receptor-mediated disease. **J Clin Invest** 1982;69:1261-9.
110. Hurley DM, Accilli D, Stratakis CA, Karl M, Vamvakopoulos N, Rorer E, et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. **J Clin Invest** 1991;87:680-6.
111. Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G, McDermott P, Javier EC, Bergh CH, et al. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. **J Clin Invest** 1993;91:1918-25.
112. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, et al. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:683-9.1
113. Vottero A, Kino T, Combe H, Lecomte P, Chrousos GP. A novel C-terminal dominant negative mutation of the GR causes familial glucocorticoid resistance through abnormal interactions with p160 steroid receptor coactivators. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2658-67.
114. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. **Endocr Rev** 1996;69:1261-9.
115. McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and co-regulators. **Cell** 2002;108:465-74.
116. Encio IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. **J Biol Chem** 1991;266:7182-8.
117. Vottero A, Chrousos GP. Glucocorticoid Receptor beta: View I. **Trends Endocrinol Metab** 1999;10:333-8.

Endereço para correspondência:

Lucila Leico Kagohara Elias
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
14900-900 Ribeirão Preto, SP
Fax: (016) 633-1144
e.mail: llelias@hotmail.com